

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

LUDERSCHMIDT, Wolfgang
John-F.-Kennedy-Strasse 4
65189 Wiesbaden
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 21 December 2000 (21.12.00)	
Applicant's or agent's file reference AX98146WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP99/09291	International filing date (day/month/year) 30 November 1999 (30.11.99)

1. The following indications appeared on record concerning: <input type="checkbox"/> the applicant <input type="checkbox"/> the inventor <input checked="" type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative		
Name and Address <div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div>	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: <input type="checkbox"/> the person <input type="checkbox"/> the name <input type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence		
Name and Address LUDERSCHMIDT, Wolfgang John-F.-Kennedy-Strasse 4 65189 Wiesbaden Germany	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No. (611) 778.44.0	
	Facsimile No. (611) 778.44.77	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary: APPOINTMENT OF AGENT.		
4. A copy of this notification has been sent to: <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office <input type="checkbox"/> the International Searching Authority <input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority </div> <div> <input type="checkbox"/> the designated Offices concerned <input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned <input type="checkbox"/> other: </div> </div>		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Peggy Steunenber
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PCT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

LUDERSCHMIDT, Wolfgang
Luderschmidt & Partner
John-F.-Kennedy-Strasse 4
65189 Wiedbaden
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 27 March 2001 (27.03.01)	
Applicant's or agent's file reference AX98146WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP99/09291	International filing date (day/month/year) 30 November 1999 (30.11.99)

1. The following indications appeared on record concerning: <input checked="" type="checkbox"/> the applicant <input type="checkbox"/> the inventor <input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative		
Name and Address AXIVA GMBH D-65926 Frankfurt Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: <input type="checkbox"/> the person <input checked="" type="checkbox"/> the name <input type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence		
Name and Address CELANESE VENTURES GMBH D-65926 Frankfurt Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to: <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office <input type="checkbox"/> the International Searching Authority <input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority </div> <div> <input type="checkbox"/> the designated Offices concerned <input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned <input type="checkbox"/> other: </div> </div>		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Ingrid Aulich Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	--

PCT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

LUDERSCHMIDT, Wolfgang
Luderschmidt & Partner
John-F.-Kennedy-Strasse 4
65189 Wiesbaden
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 27 March 2001 (27.03.01)	
Applicant's or agent's file reference AX98146WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP99/09291	International filing date (day/month/year) 30 November 1999 (30.11.99)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant
 ☐ the inventor
 ☒ the agent
 ☐ the common representative

Name and Address

LUDERSCHMIDT, Wolfgang
John-F.-Kennedy-Strasse 4
65189 Wiesbaden
Germany

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

(611) 778.44.0

Facsimile No.

(611) 778.44.77

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
 ☐ the name
 ☒ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

Name and Address

LUDERSCHMIDT, Wolfgang
Luderschmidt & Partner
John-F.-Kennedy-Strasse 4
65189 Wiesbaden
Germany

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

(611) 778.44.0

Facsimile No.

(611) 778.44.77

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Ingrid Aulich Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

AXIVA GMBH
Patente
Industriepark Höchst, Gebäude K 801
D-65926 Frankfurt
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 25 September 2000 (25.09.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 1998/F146 PC	
International application No. PCT/EP99/09291	International filing date (day/month/year) 30 November 1999 (30.11.99)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

AVENTIS RESEARCH & TECHNOLOGIES
GMBH & CO. KG
D-65926 Frankfurt am Main
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

069 305 4305

Facsimile No.

069 305 16350

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

AXIVA GMBH
D-65926 Frankfurt
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

069 305 4305

Facsimile No.

069 305 16350

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The address for correspondence has also been changed as indicated in the addressee box.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer</p> <p>N. Lindner</p> <p>Telephone No.: (41-22) 338.83.38</p>
--	---

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing: 06 July 2000 (06.07.00)	
International application No.: PCT/EP99/09291	Applicant's or agent's file reference: 1998/F146 PC
International filing date: 30 November 1999 (30.11.99)	Priority date: 28 December 1998 (28.12.98)
Applicant: BENGs, Holger et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

28 April 2000 (28.04.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

091869394 (5040)

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

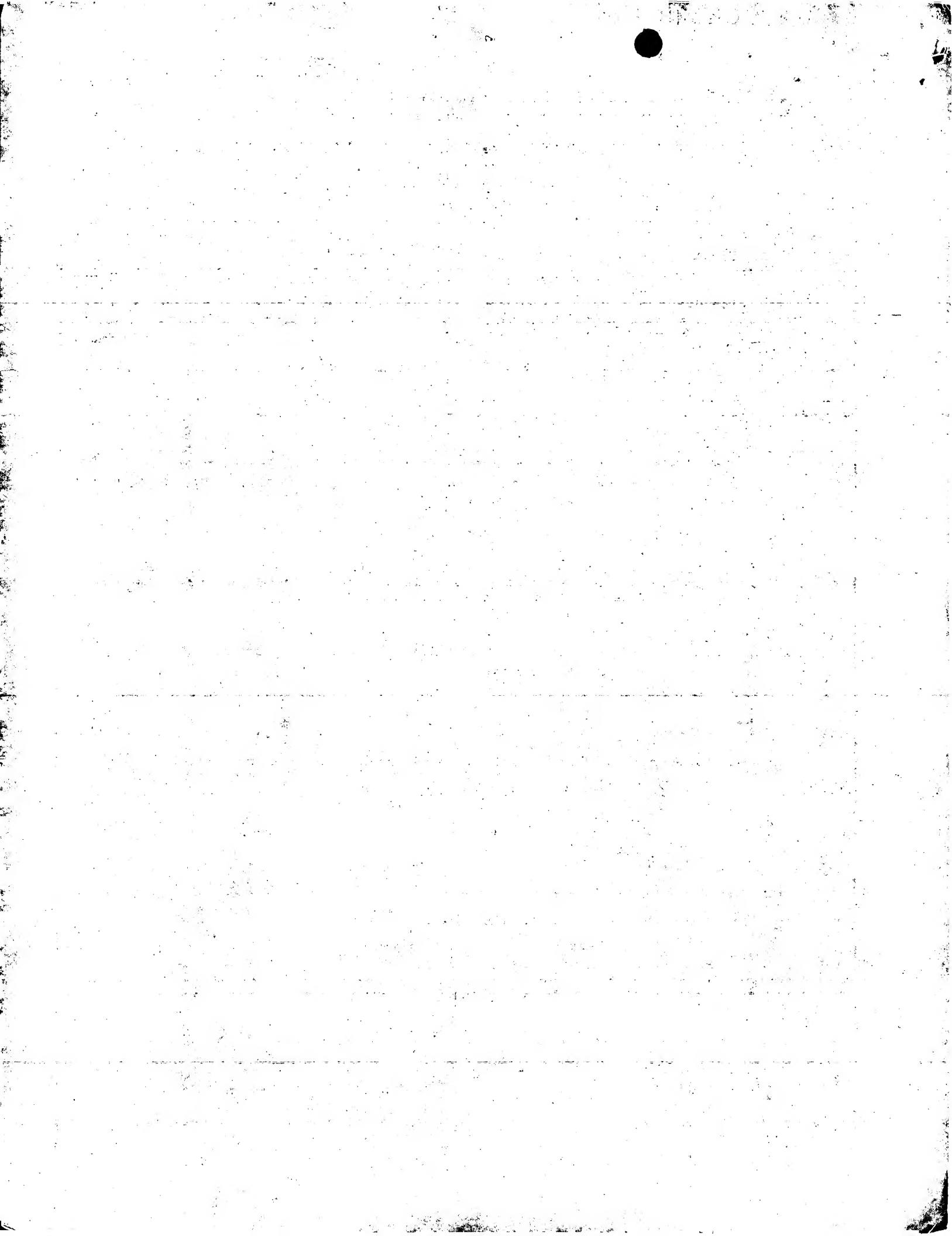
(PCT Article 36 and Rule 70)

6

Applicant's or agent's file reference AX98146WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/09291	International filing date (day/month/year) 30 November 1999 (30.11.99)	Priority date (day/month/year) 28 December 1998 (28.12.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 7/00, 7/42		
Applicant CELANESE VENTURES GMBH		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>2</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 28 April 2000 (28.04.00)	Date of completion of this report 28 March 2001 (28.03.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/09291

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages 1-18, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages 1-9, filed with the letter of 08 March 2001 (08.03.2001)
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/09291

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Reference is made to the following documents:

- D1: INABA, R. ET AL.: "Application of porous starch complex powder" STN INTERNATIONAL, FILE CAPLUS, AN1995:883105, XP002130221
- D2: GB-A-2 247 242 (HAYASHIBARA BIOCHEM LAB) 26 February 1992 (1992-02-26)
- D3: WO-A-97/28780 (UNILEVER PLC; UNILEVER NV (NL)) 14 August 1997 (1997-08-14)
- D4: WO-A-94/18932 (WHITTAKER CLARK & DANIELS INC.; LAMBRIDIS GEORGE (US); GOODWIN NATH) 1 September 1994 (1994-09-01)
- D5: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, Vol. 1999, No. 14, 22 December 1999 (1999-12-22) & JP-A-11 246 379 (KOSE CORP.), 14 September 1999 (1999-09-14)
- D6: WO-A-99/11695 (BOEHM GITTE; BENGS HOLGER (DE); GRANDE JUERGEN (DE); AVENTIS RES &) 11 March 1999 (1999-03-11) & DE-A-197 37 481 (HOECHST AG) 4 March 1999 (1999-03-04), indicated in the application.

2. D1 discloses a sunscreen agent which contains starch particles with a mean diameter of 10µm. According to the applicant, water-insoluble linear polyglucan

with a degree of branching in 6-position as claimed differs from the starch articles of the type disclosed in D1 by its low degree of branching.

D2 discloses compositions which contain spherical amylose particles. However, that document does not previously describe their use as an active substance in a sunscreen agent.

The priority of the present application is considered to be valid. Consequently, documents D5 and D6 do not represent prior art in accordance with the requirements of the PCT.

3. D1 is considered to be the closest prior art since it also relates to a sunscreen agent. However, the prior art does not suggest the selection of polyglucan as defined in Claim 1 (in particular with respect to the low degree of branching) in order to solve the stated problem, namely that of providing a sunscreen filter which guarantees reliable protection and does not impair external appearance.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

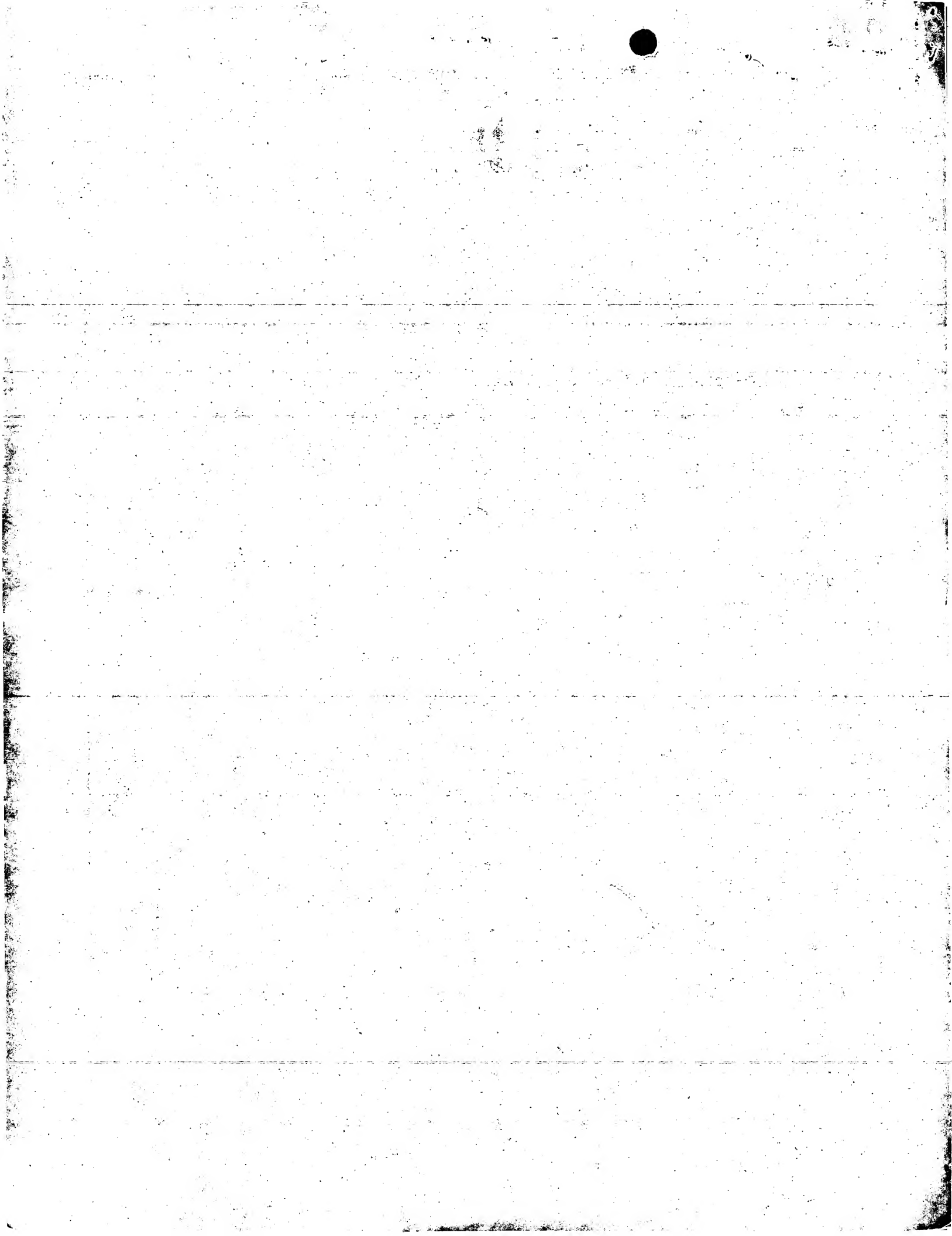
PCT/EP 99/09291

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Contrary to the requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii) neither the relevant prior art disclosed in documents D1-D4 nor those documents have been indicated in the description.

The description has not been brought into line with the amended claims.



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ :

A61K 7/00, 7/42

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/38622

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

6. Juli 2000 (06.07.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/09291

(22) Internationales Anmeldedatum: 30. November 1999
(30.11.99)

(30) Prioritätsdaten:
198 60 368.1 28. Dezember 1998 (28.12.98) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): AVENTIS
RESEARCH & TECHNOLOGIES GMBH & CO. KG
[DE/DE]; D-65926 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BENGES, Holger [DE/DE];
Bindingstrasse 3, D-60598 Frankfurt am Main (DE).
BRAUNAGEL, Alfred [DE/DE]; Ulrichstrasse 55,
D-55128 Mainz (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CZ, HR, HU, JP, NO, PL, US,
ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES,
FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: SUN PROTECTION PRODUCT WITH MICROPARTICLES ON THE BASIS OF WATER-INSOLUBLE LINEAR
POLYGLUCAN

(54) Bezeichnung: SONNENSCHUTZMITTEL MIT MIKROPARTIKELN AUF BASIS VON WASSERUNLÖSLICHEM LINEAREM
POLYGLUCAN

(57) Abstract

The present invention relates to a sun protection product which contains microparticles as the active agent. Said microparticles consist entirely or partially of water-insoluble linear polyglucan.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Sonnenschutzmittel, das als wirksamen Bestandteil Mikropartikel enthält, die ganz oder teilweise aus wasserunlöslichem linearem Polyglucan bestehen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Sonnenschutzmittel mit Mikropartikeln auf Basis von wasserunlöslichen linearen Polyglucan

Beschreibung

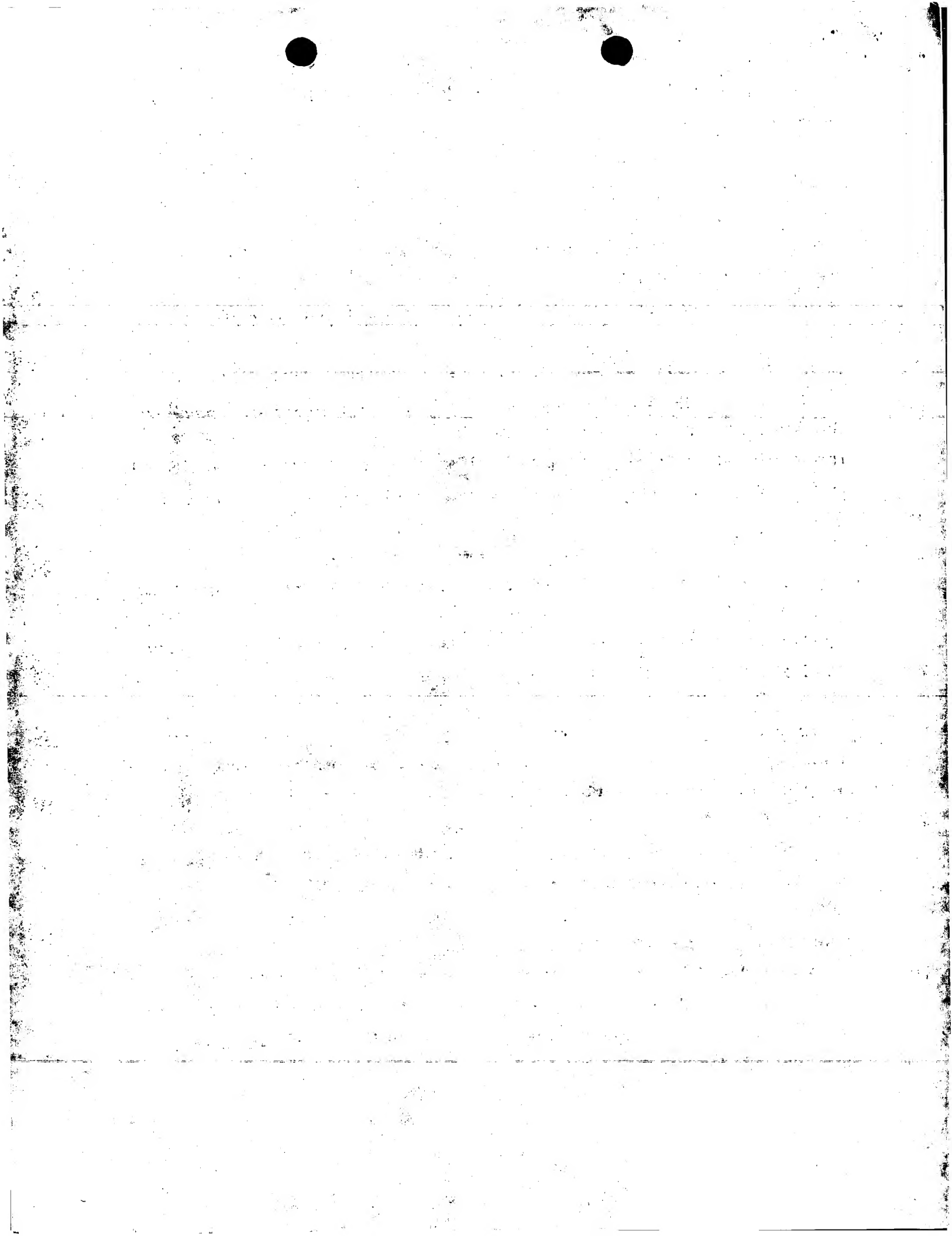
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Sonnenschutzmittel mit Mikropartikeln auf Basis von wasserunlöslichen linearen Polyglucan, das einerseits einen guten UV-Schutz gewährleistet und bei der Applikation transparent erscheint.

Bekannte Sonnenschutzmittel enthalten unter anderem Pigmente wie z.B. Titandioxid und Zinkoxid als solche oder in Form von sogenannten mikronisierten Partikeln als Lichtschutzfilter. Diese Pigmente haben vom kosmetischen Gesichtspunkt aus den Nachteil, daß sie weißeln, d.h. die Haut weiß gefärbt erscheinen lassen.

Als Kompromiß zur Verringerung des Weißelns auf ein erträgliches Maß und dennoch Erzielen eines akzeptablen UV-Schutzes werden diese Pigmente üblicherweise mit vergleichsweise kleiner Teilchengröße zwischen 10 und 100 nm eingesetzt (A. Schrader, M. Rohr „Auffälligkeiten bei der Entwicklung und Prüfung von mikropigmenthaltigen Sonnenschutzformulierungen“ SÖFM-Journal, 124, Seiten 478-487, 8/98).

Titandioxid ist zudem unter dem gesundheitlichen Aspekt kritisch zu betrachten. In einer Studie mit Titandioxid, das aus Sonnenschutzmittel extrahiert worden ist, wurde bei Bestrahlung mit Sonnenlicht beobachtet, daß Titandioxid Photooxidation zu katalysieren vermag und Bakterien-DNA schädigt (CTFA/TRN Volume 12, No. 3, Seite 5 (1998) mit Verweis auf FEBS Letters, 418, 87-90, 1997).

Eine lichtschützende Wirkung ist auch für einzelne Polysaccharide bekannt. So ist für Poly- β -1,3-Glucane eine lichtschützende Wirkung beschrieben (H. Eggensperger, M. Wilker, „Multiaktiv wirksame Polysaccharide Teil I-Pilzextrakte und Teil II-Pflanzliche Polysaccharide“ in SÖFW-Journal, 123, 8/97, Seiten 542-546 und 12/97, Seiten 838-842).



Poly- β -1,3-Glucane, die aus Hefen erhalten werden können, besitzen eine lineare Struktur mit einem geringen Anteil an β -1,6-Verzweigung.

Weiter wird vorgeschlagen, biotechnisch oder aus marinen Mollusken gewonnenes Glykogen, ein hochverzweigtes Poly-1,4- α -glucan mit Verzweigungen in 6-Position, für Sonnenschutzmittel einzusetzen (M. Pauly, G. Pauly „New Polysaccharides Interest in Care Cosmetology“ IN-COSMETICS 1997, Conference Proceedings, Seiten 417-444, Verlag für chemische Industrie, H.Ziolkowsky GmbH, 1998.

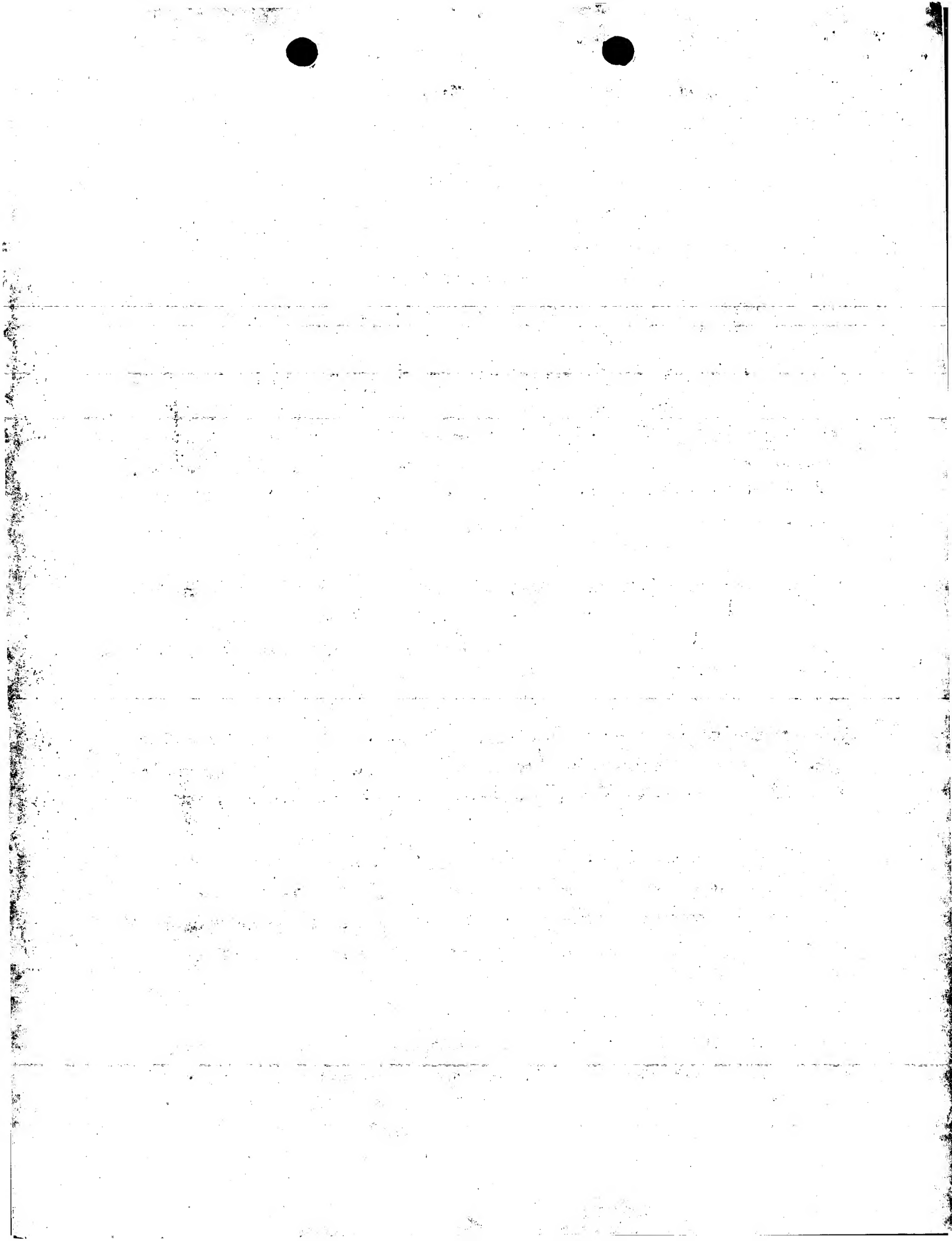
In der EP-B-0 487 000 wird die Verwendung einer emulsionsförmigen kosmetischen Zusammensetzung mit 15 bis 40 Gew.% einer enzymatisch entzweigten Stärke in Sonnenschutzmittel vorgeschlagen, wobei die enzymatisch abgebaute Stärke ein lineares Poly-1,4- α -glucan mit 15 bis 65 Anhydroglucoseeinheiten ist. Es findet sich jedoch kein Hinweis auf eine mögliche Lichtschutzwirkung der dort verwendeten enzymatisch entzweigten Stärke, vielmehr wird sie als Emulgierhilfsmittel eingesetzt.

In Hinblick auf die Risiken einer intensiven UV-Belastung besteht ein zunehmender Bedarf an geeigneten Sonnenschutzfiltern, die nicht nur einen zuverlässigen Schutz gewähren sondern zudem das äußere Erscheinungsbild nicht beeinträchtigen und damit auch für die tägliche Anwendung geeignet sind.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch ein Sonnenschutzmittel gelöst, das als wirksamen Bestandteil sphärische Mikropartikel enthält, die ganz oder teilweise aus mindestens einem wasserunlöslichen linearen Polyglucan bestehen.

Die erfindungsgemäßen Sonnenschutzmittel mit sphärischen Mikropartikel, die ganz oder teilweise aus mindestens einem wasserunlöslichen linearen Polyglucan bestehen, können einen ausgezeichneten UV-Schutz gewährleisten und zudem erscheinen die Mikropartikel selbst in hohen Konzentrationen transparent.

Daneben bilden die erfindungsgemäß verwendeten Mikropartikel selbst ohne Zusatz von Dispergierhilfsmitteln stabile Suspensionen oder Dispersionen aus. Dies ist insbesondere für die Anwendung in Sonnenschutzmitteln auf Emulsionsbasis von



Vorteil, da auf den Zusatz von Dispergierhilfsmitteln verzichtet oder deren Menge verringert werden kann, und somit die Produktion vereinfacht und verbilligt wird.

5 Zudem vermitteln die sphärischen Mikropartikel beim Auftragen ein angenehmes weiches Gefühl, was auf ihre regelmäßige Gestalt zurückgeführt wird.

10 Für die erfindungsgemäßen Sonnenschutzmittel kann auf die für derartige Mitteln üblichen Formulierungen und Zusätze zurückgegriffen werden. Besonders bevorzugte Grundlagen für Formulierungen sind Emulsionen wie z.B. o/w- oder w/o- Emulsionen, wässrige oder fetthaltige Gele, Hydrogele, Öle, emulgatorfreie Formulierungen etc.. Die Sonnenschutzmittel können in Form von Cremes, Lotionen, Sprays, Fluiden, Puder etc. angewendet werden.

15 Die erfindungsgemäßen Sonnenschutzmittel können neben den Mikropartikeln noch weitere, bekannte UV-Filter enthalten.

20 Der Anteil der Mikropartikel in den erfindungsgemäßen Sonnenschutzmittel richtet sich nach der verwendeten Grundlage. Er kann bis zu 70 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Sonnenschutzmittels betragen z.B. in Wachs-Öl-Grundlagen wie sie unter anderem für sogenannte „Sun Protection Cream Compacts“ verwendet werden.

Im allgemeinen genügen Mengen von etwa 0,5 bis etwa 20 Gew.%, vorzugsweise etwa 2 bis etwa 15 Gew.% und insbesondere etwa 3 bis etwa 10 Gew.%.

25 Eine geringere Menge als 0,5 Gew.% ist für einen UV-Schutz ohne Bedeutung.

Es versteht sich, daß die Menge stark von der Zusammensetzung des Mittels abhängt.

30 Enthält das Sonnenschutzmittel weitere UV-Filter oder ist die Grundlage des Sonnenschutzmittels an sich gefärbt oder pigmentiert wie z.B. pigmentierte w/o- oder o/w-Emulsionen, so daß eine verringerte UV-Durchlässigkeit von vorneherein gegeben ist, können kleinere Mengen an Mikropartikeln ausreichend sein.

Für UV-durchlässige Grundlagen, z.B. transparente Grundlagen wie z.B. unpigmentiert Emulsionen, Öle oder Gele, werden zweckmäßigerweise größere Mengen an Mikropartikeln zugesetzt.

Der benötigte Menge kann von einem Fachmann mit wenigen Routineversuchen jedoch ohne weiteres von Fall zu Fall bestimmt werden.

Die für die erfindungsgemäßen Sonnenschutzmittel eingesetzten Mikropartikel können einen mittleren Durchmesser D_n (Zahlenmittelwert) von 1 nm – 100 µm vorzugsweise 50 nm – 10 µm, insbesondere 100 nm – 3 µm und besonders bevorzugt kleiner 1 µm, insbesondere kleiner 0,2 µm, haben

Für die vorliegende Erfindung sind unter sphärischen Mikropartikeln Mikropartikel zu verstehen, die annähernd Kugelform besitzen. Bei Beschreibung einer Kugel durch von einem gemeinsamen Ursprung ausgehende, in den Raum gerichtete Achsen gleicher Länge, die den Radius der Kugel in allen Raumrichtungen definieren, ist für die sphärischen Partikel eine Abweichung der Achsenlängen vom Idealzustand der Kugel von 1 % bis 40 % möglich. Bevorzugt beträgt die Abweichung 25 % oder weniger, besonders bevorzugt 15 % oder weniger.

Die sphärischen Partikel haben eine regelmäßige Oberfläche, die makroskopisch mit einer Himbeere verglichen werden kann, wobei die Tiefe von Unregelmäßigkeiten auf der Partikeloberfläche, wie Eindellungen oder Einschnitte, maximal 20 %, vorzugsweise 10 %, des mittleren Durchmessers der sphärischen Mikropartikel beträgt.

Die spezifische Oberfläche der Mikropartikel beträgt im allgemeinen von 1 m²/g bis 100 m²/g, vorzugsweise 1,5 m²/g bis 20 m²/g und besonders bevorzugt 3 m²/g bis 10 m²/g.

Weiter zeigen die erfindungsgemäßen Partikel vorzugsweise eine Dispersität $D = \text{Gewichtsmittelwert des Durchmessers } (d_w) / \text{Zahlenmittelwert des Durchmessers } (d_n)$ von 1,0 bis 10,0, insbesondere von 1,5 bis 5,0 und besonders bevorzugt von 2,0 bis 3,0.

Die hier benutzten Mittelwerte sind wie folgt definiert:

$$d_n = \text{Summe } n_i \times d_i / \text{Summe } n_i = \text{Zahlenmittelwert}$$

$d_w = \text{Summe } n_i \times d_i^2 / \text{Summe } n_i \times d_i = \text{Gewichtsmittelwert}$

n_i = Anzahl der Partikel mit Durchmesser d_i ,

d_i = ein bestimmter Durchmesser,

i = fortlaufender Parameter.

5

In diesem Zusammenhang bedeutet der Begriff Gewicht ein gewichtetes Mittel, wodurch die größeren Durchmesser einen höheren Stellenwert erhalten.

10

Die erfindungsgemäß verwendeten Mikropartikel können auch einer Oberflächenmodifikation unterzogen worden sind, indem z.B. funktionelle Gruppen wie Hydroxylgruppen der Polyglucane derivatisiert werden.

15

Lineare wasserunlösliche Polyglucane im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Polysaccharide, die aus Glucanen als monomeren Bausteinen derart aufgebaut sind, daß die einzelnen Bausteine stets in der gleichen Art miteinander verknüpft sind. Jede so definierte Grundeinheit oder Baustein hat genau zwei Verknüpfungen, jeweils eine zu einem anderen Monomer. Davon ausgenommen sind lediglich die beiden Grundeinheiten, die den Anfang bzw. das Ende des Polysaccharids bilden. Diese haben nur eine Verknüpfung zu einem weiteren Monomer und bilden die Endgruppen des linearen Polyglucans.

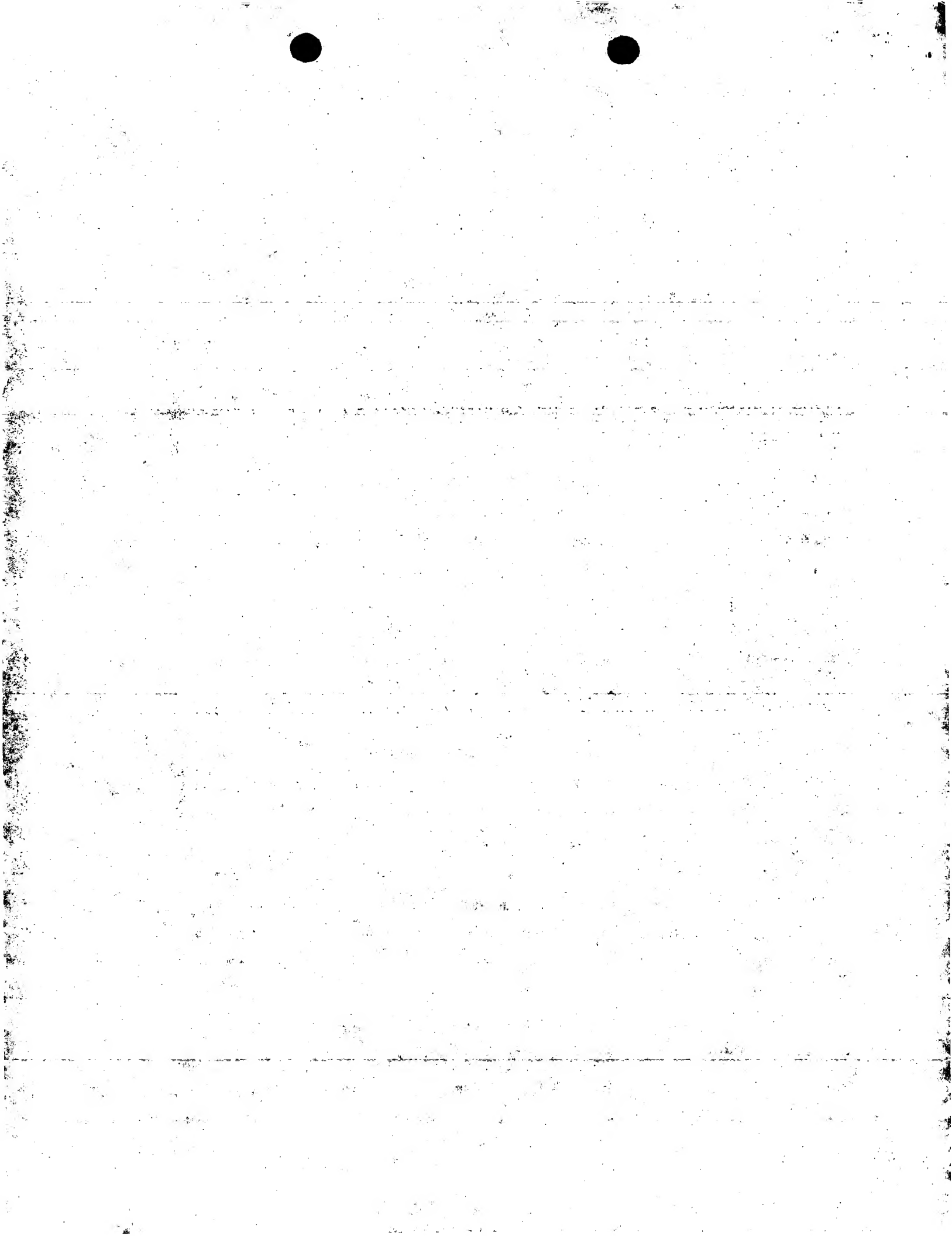
20

25

Besitzt die Grundeinheit drei oder mehr Verknüpfungen, wird von Verzweigung gesprochen. Dabei ergibt sich aus der Anzahl der Hydroxylgruppen pro 100 Grundeinheiten, die nicht am Aufbau des linearen Polymerrückgrats beteiligt sind und die Verzweigungen ausbilden, der sogenannte Verzweigungsgrad. Erfindungsgemäß weisen die linearen wasserunlöslichen Polyglucane einen Verzweigungsgrad von maximal 8 % auf, d.h. sie haben maximal 8 Verzweigungen auf 100 Grundeinheiten. Vorzugsweise ist der Verzweigungsgrad kleiner 4 % und insbesondere maximal 2,5 %.

30

Besonders bevorzugt sind Polyglucane deren Verzweigungsgrad in 6-Position kleiner 4 %, vorzugsweise maximal 2 % und insbesondere maximal 0,5 %, und in den anderen Positionen, z. B. in 2- bzw. 3-Position, vorzugsweise jeweils maximal 2



% und insbesondere 1 % ist. Besonders bevorzugt sind auch Polyglucane mit einem Verzweigungsgrad in 6-Position kleiner 0,5 %.

Für die Erfindung sind insbesondere Polyglucane geeignet, die keine Verzweigungen aufweisen, bzw. deren Verzweigungsgrad so minimal ist, daß er mit herkömmlichen Methoden nicht mehr nachweisbar ist

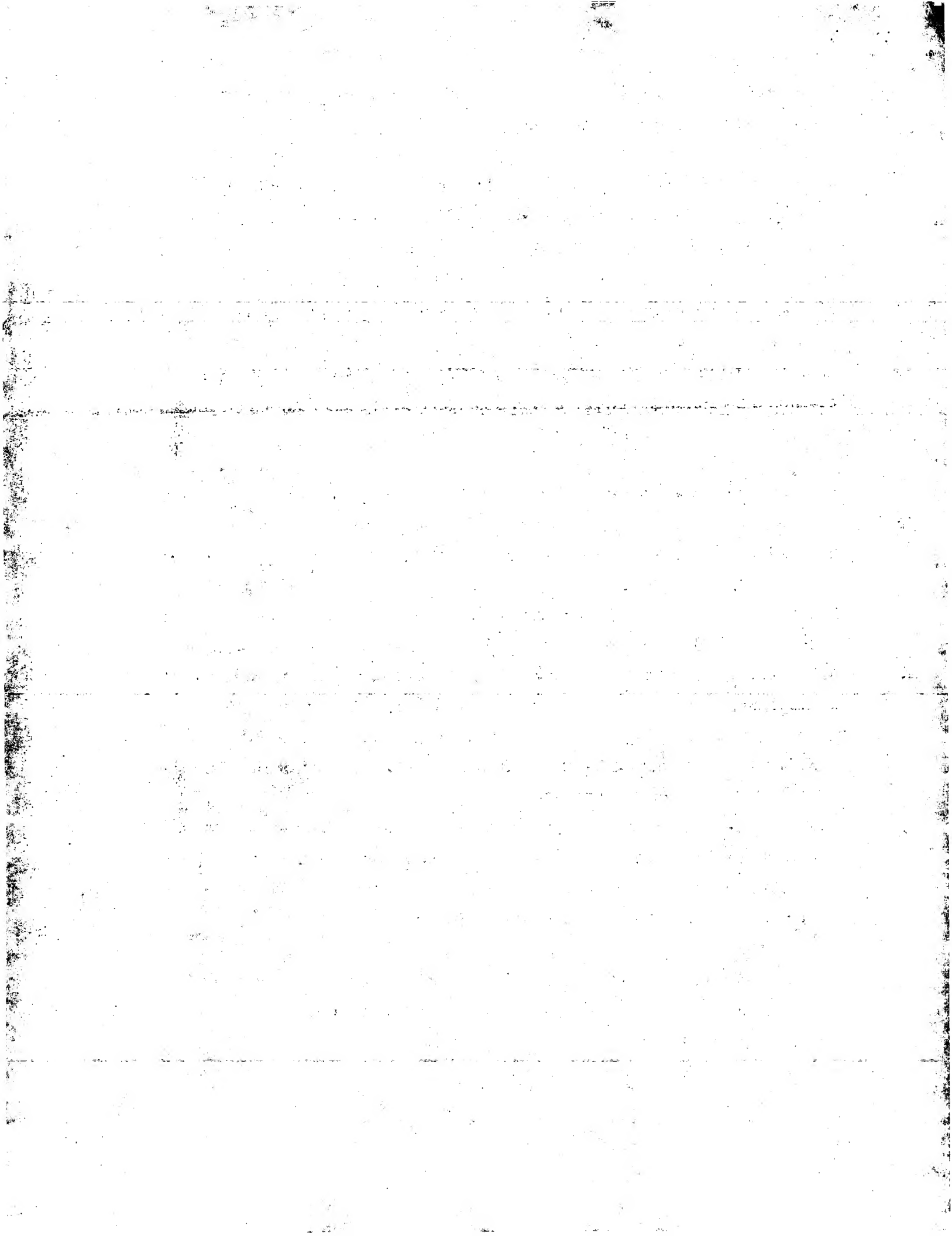
Beispiele für bevorzugte wasserunlösliche lineare Polyglucane sind lineare Poly-D-glucane, wobei die Art der Verknüpfung unwesentlich ist, solange Linearität im Sinne der Erfindung vorliegt. Beispiele sind Poly-alpha-D-glucane, insbesondere Poly-1,4-alpha-D-glucan, und Poly-1,3-beta-D-glucane, wobei Poly-1,4- α -D-glucan besonders bevorzugt ist.

Für die vorliegende Erfindung beziehen sich die Präfixe "alpha", "beta" oder "D" allein auf die Verknüpfungen, die das Polymerrückgrat ausbilden und nicht auf die Verzweigungen.

Unter dem Begriff "wasserunlösliches Polyglucan" werden für die vorliegende Erfindung Verbindungen verstanden, die nach der Definition des Deutschen Arzneimittelbuches (DAB = Deutsches Arzneimittelbuch, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Govi-Verlag, Frankfurt, Auflage, 1987) entsprechend den Klassen 4 bis 7 unter die Kategorien "wenig lösliche", "schwer lösliche", "sehr schwer lösliche" bzw. "praktisch unlösliche" Verbindungen fallen.

Im Fall der erfindungsgemäß verwendeten Polyglucane bedeutet dies, daß mindestens 98 % der eingesetzten Menge, insbesondere mindestens 99,5 %, unter Normalbedingungen ($T = 25\text{ °C} \pm 20\text{ %}$, $p = 101325\text{ Pascal} \pm 20\text{ %}$) in Wasser unlöslich ist (entsprechend den Klassen 4 bzw. 5).

Für die vorliegende Erfindung sind schwer lösliche bis praktisch unlösliche Verbindungen, insbesondere sehr schwer lösliche bis praktisch unlösliche Verbindungen, bevorzugt.



"Sehr schwer löslich" entsprechend Klasse 6 kann durch folgende Versuchsbeschreibung veranschaulicht werden:

Ein Gramm des zu untersuchenden Polyglucans werden in 1 l entionisierten Wasser auf 130° C unter einem Druck von 1 bar erhitzt. Die entstehende Lösung bleibt nur kurzzeitig über wenige Minuten stabil. Beim Erkalten unter Normalbedingungen fällt die Substanz wieder aus. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur und Abtrennung mittels Zentrifugation können unter Berücksichtigung der experimentellen Verluste mindestens 66 % der eingesetzten Menge zurückgewonnen werden.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Polyglucane können beliebigen Ursprungs sein, solange die vorstehend angegebenen Bedingungen in bezug auf die Begriffe "linear" und "wasserunlöslich" erfüllt sind.

Sie können natürlich oder auf biotechnischen Wege gewonnen sein.

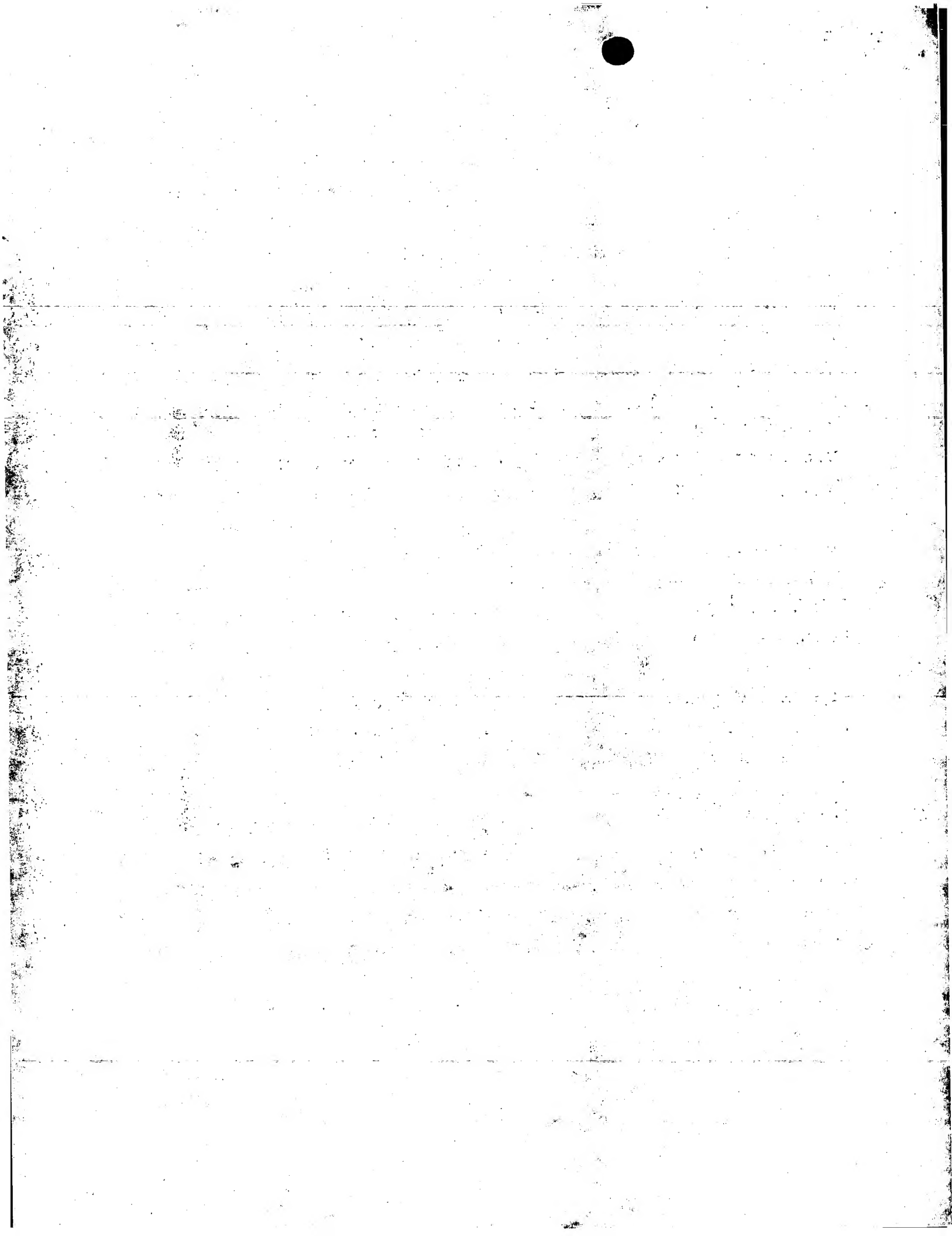
Beispielsweise können sie aus natürlichen pflanzlichen oder tierischen Quellen durch Isolierung und/oder Aufreinigung erhalten werden.

Es können auch Quellen zum Einsatz kommen, die gentechnisch derart manipuliert worden sind, daß sie im Vergleich zu der unmanipulierten Quelle einen höheren Anteil an nicht oder vergleichsweise geringfügig verzweigten Polyglucanen enthalten.

Sie können durch enzymatische oder chemische Entzweigung aus nicht-linearen Polyglucanen hergestellt worden sein.

Dabei können nicht-lineare Polyglucane, die Verzweigungen enthalten, derart mit einem Enzym behandelt werden, daß es zur Spaltung der Verzweigungen kommt, so daß nach ihrer Abtrennung lineare Polyglucane vorliegen. Bei diesen Enzymen kann es sich beispielsweise um Amylasen, iso-Amylasen, Gluconohydrolasen, Pullulanasen oder Cyclomaltodextrin-glucanotransferasen handeln.

Biotechnische Methoden umfassen biokatalytische, auch biotransformatorische, oder fermentative Prozesse.



Lineare Polyglucane hergestellt durch Biokatalyse (auch: Biotransformation) im Rahmen dieser Erfindung bedeutet, daß das lineare Polyglucan durch katalytische Reaktion von monomeren Grundbausteinen wie oligomeren Sacchariden, z.B. von Mono- und/oder Disacchariden, hergestellt wird, indem ein sogenannter Biokatalysator, üblicherweise ein Enzym, unter geeigneten Bedingungen verwendet wird. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von „in vitro Biokatalyse“.

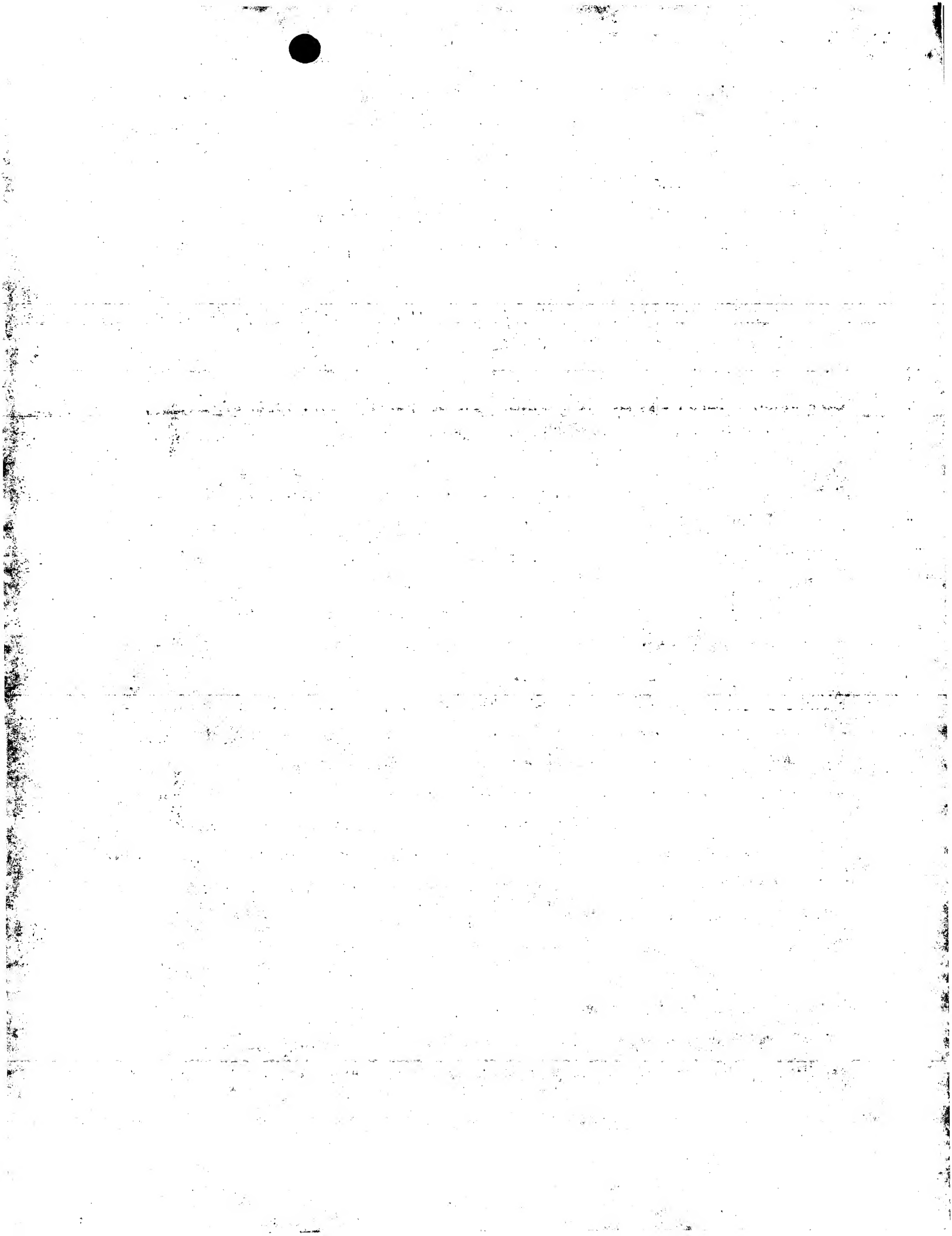
Lineare Polyglucane aus Fermentationen sind im Sprachgebrauch der Erfindung lineare Polyglucane, die durch fermentative Prozesse unter der Verwendung in der Natur vorkommende Organismen, wie Pilzen, Algen, Bazillen, Bakterien oder Protisten oder unter der Verwendung von in der Natur nicht vorkommender Organismen, aber unter Zuhilfenahme von gentechnischen Methoden allgemeiner Definition modifizierten natürlichen Organismen, wie Pilzen, Algen, Bazillen, Bakterien oder Protisten gewonnen werden oder unter Einschaltung und Mithilfe von fermentativen Prozessen gewonnen werden können. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von „in vivo Biokatalyse“.

Beispiele für derartige Mikroorganismen sind *Pichia pastoris*, *Trichoderma Reesei*, *Straphylokkus Carnosus*, *Escherichia Coli*, *Aspergillus Niger*.

Vorteilhafte Verfahren für die biotechnische Gewinnung sind z. B. in der WO 95/31553 oder der nicht vorveröffentlichten deutschen Patentanmeldung der Anmelderin mit amtlichen Aktenzeichen 198 27 978.5 beschrieben.

Gemäß der WO 95/31553 werden Amylosucrasen zur Herstellung von linearen wasserunlöslichen Polyglucan wie Poly-1,4- α -D-glucan mittels eines biokatalytischen Verfahrens verwendet. Weitere geeignete Enzyme sind Polysaccharidsynthasen, Stärkesynthasen, Glycoltransferasen, 1,4- α -D-Glucantransferasen, Glycogensynthasen oder auch Phosphorylasen.

Es können auch modifizierte wasserunlösliche lineare Polyglucane eingesetzt werden, wobei die Polyglucane beispielsweise durch Veresterung und/oder Veretherung in einer oder mehreren nicht an der linearen Verknüpfung beteiligten



Positionen chemisch modifiziert worden sein können. Im Fall der bevorzugten 1,4 verknüpften Polyglucane kann die Modifizierung in 2-, 3- und/oder 6-Position erfolgen.

5 Modifikation im Sinne der Erfindung bedeutet, daß die vorhandenen Hydroxylgruppen, die nicht an der Verknüpfung beteiligt sind, chemisch verändert werden. Dies schließt eine Ringöffnung der Glucaneinheiten aus wie sie z.B. bei der oxidativen Carboxylierung oder der Hydrolyse erfolgt. Maßnahmen für derartige Modifizierungen sind dem Fachmann hinlänglich bekannt.

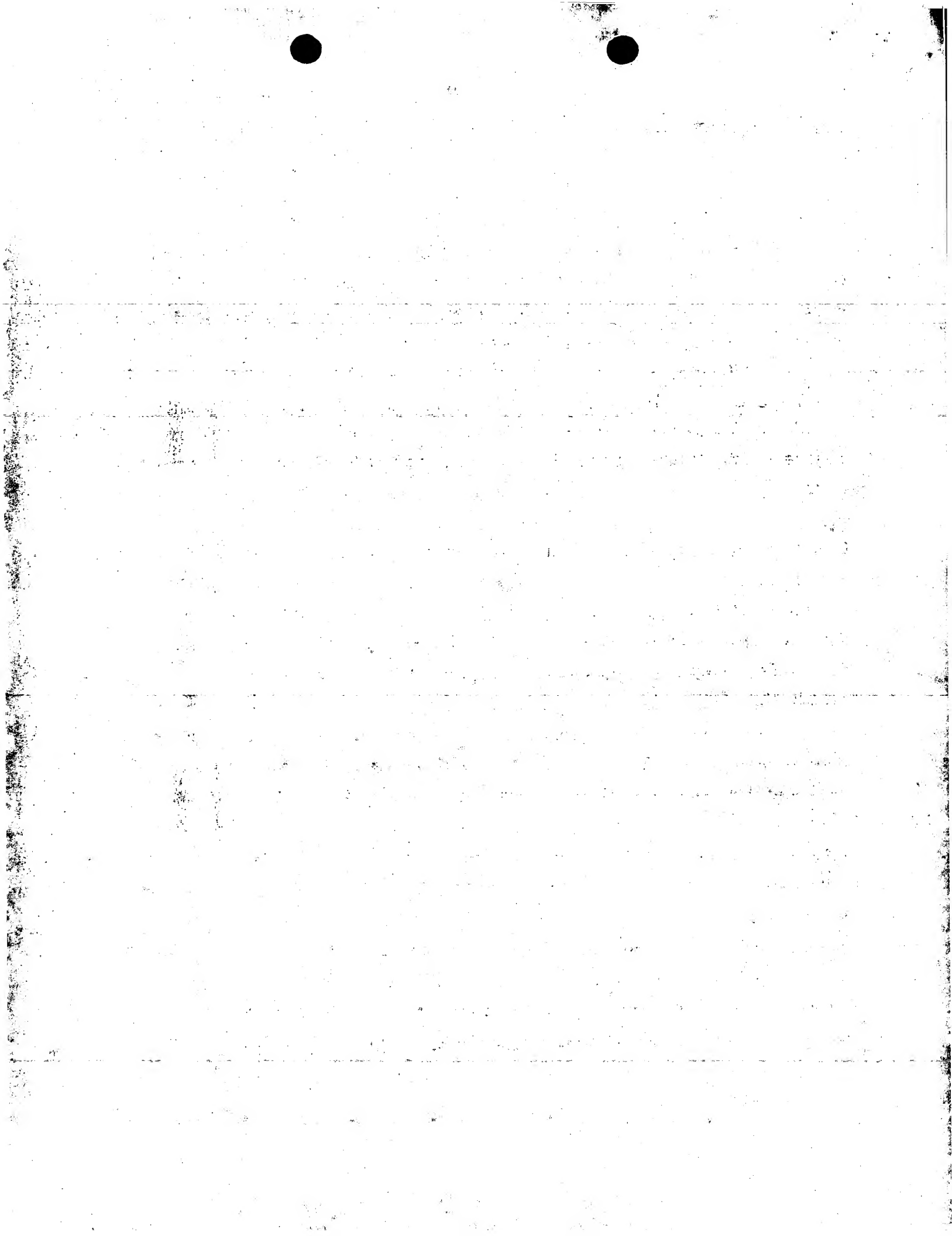
10 So können lineare Polyglucane wie z.B. Pullulane, die an sich wasserlöslich sind, durch Modifizierung wasserunlöslich gemacht werden.

15 Für die vorliegende Erfindung werden bevorzugt wasserunlösliche lineare Polyglucane eingesetzt, die in einem biotechnischen, insbesondere in einem biokatalytischen oder einem fermentativen Prozeß hergestellt worden sind.

20 Im Gegensatz zu Polyglucanen, die aus natürlichen Quellen, wie Pflanzen, isoliert werden, weisen die hierbei erhaltenen linearen wasserunlöslichen Polyglucane ein besonders homogenes Eigenschaftsprofil auf, z. B. in bezug auf die Molekulargewichtsverteilung, sie enthalten keine oder allenfalls nur in sehr geringen Mengen unerwünschte Nebenprodukte, die aufwendig abgetrennt werden müssen oder allergene Reaktionen auslösen könnten, und lassen sich exakt spezifiziert auf einfache Weise reproduzieren.

25 Insbesondere können mit biotechnischen Methoden wasserunlösliche lineare Polyglucane erhalten werden, wie z. B. die bevorzugten Poly-1,4- α -D-glucane, die keine Verzweigungen enthalten, bzw. deren Verzweigungsgrad unterhalb der Nachweisgrenze herkömmlicher analytischer Methoden liegt.

30 Weiter können die Polyglucane in Form sogenannter alpha-amylaseresistenter Polyglucane eingesetzt werden wie sie am Beispiel von Poly-1,4- α -D-glucan in der



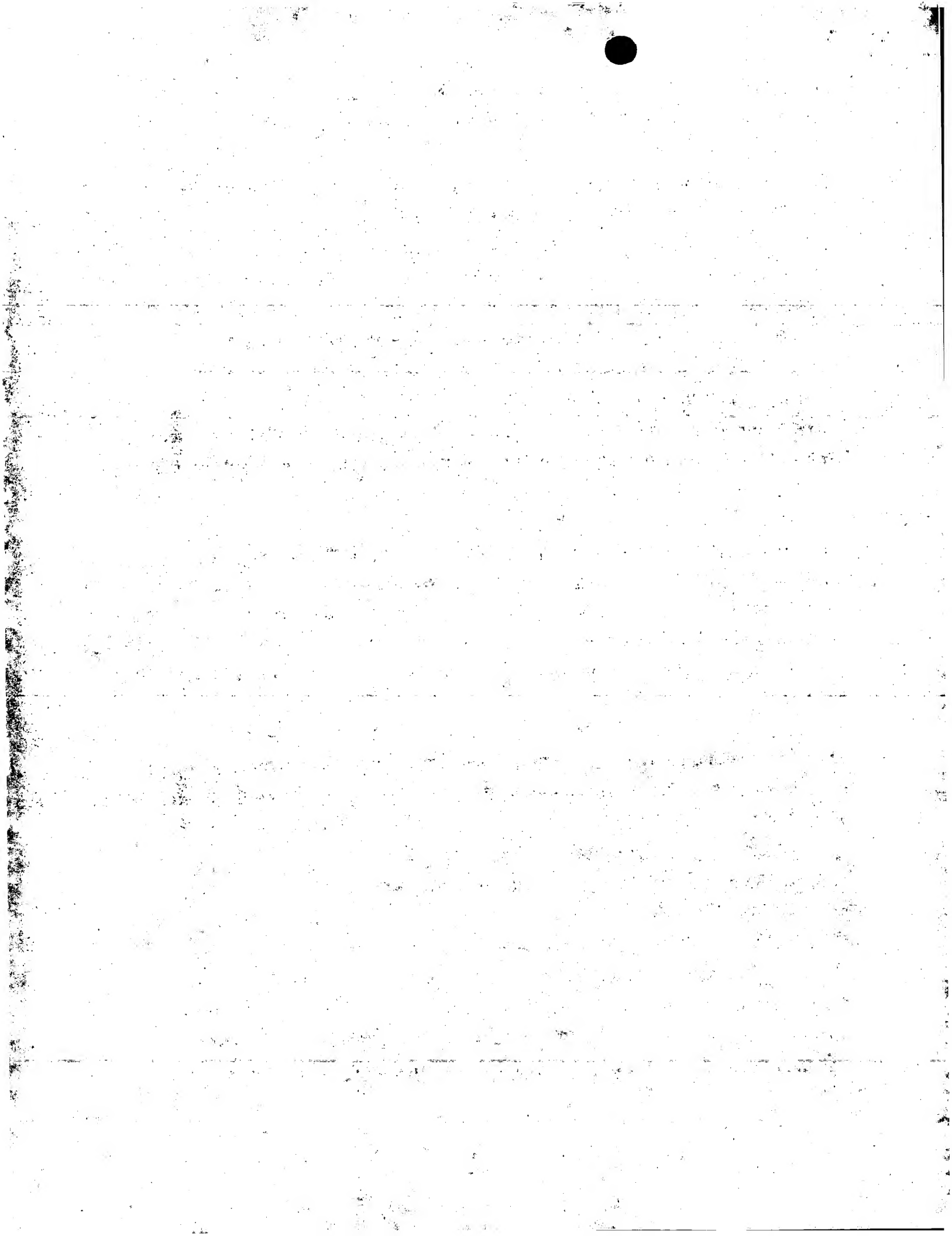
prioritätsälter n, nicht vorveröffentlichten deutschen Patentanmeldung mit amtlichen Aktenzeichen 198 30 618.0 der Anmelderin beschrieben sind.

Alpha-amylaseresistente Polyglucane können durch Herstellung einer Suspension oder Dispersion aus wasserunlöslichen Polyglucanen und Wasser, Erwärmen der Suspension oder Dispersion auf eine Temperatur im Bereich von 50 bis 100 °C, Abkühlenlassen der erhaltenen kleisterartigen Mischung auf eine Temperatur im Bereich von 50 °C bis an den Gefrierpunkt, vorzugsweise 35 bis 15 °C, 27 bis 22 °C, 16 bis 0 °C oder 6 bis 2°C, über einen Zeitraum von 1 bis 72 h, vorzugsweise 1 bis 36 h und insbesondere 15 bis 30 h und Retrogradation der kleisterartigen Mischung bei einer gegenüber der Temperatur der erwärmten kleisterartigen Mischung erniedrigten Temperatur in einem Temperaturbereich von 90 bis 4 °C sowie gegebenenfalls Trocknung oder Entwässerung des erhaltenen Produktes erhalten werden.

Das Polyglucan kann auch als thermoplastisches Polyglucan eingesetzt werden, das erhältlich ist durch Aufschmelzen von linearem wasserunlöslichen Polyglucan und Hinzufügen von mindestens 20 Gew.%, vorzugsweise mindestens 30 Gew.%, eines Weichmachers wie Sorbitol, Glycerin, deren Kondensationsprodukte und Oligomere, DMSO, Bernsteinsäure, Citronensäure-Monohydrat, Apfelsäure, Weinsäure etc. bei ca. 170 °C.

Eine Beschreibung von geeigneten Maßnahmen und Eigenschaften von thermoplastischen Polyglucanen am Beispiel des bevorzugten linearen wasserunlöslichen Poly-1,4- α -D-glucans gibt die prioritätsältere nicht vorveröffentlichte deutsche Patentanmeldung mit amtlichen Aktenzeichen 198 52 826, auf die hierfür ausdrücklich bezug genommen wird.

Die Molekulargewichte M_w (Gewichtsmittel, bestimmt mittels Gelpermeationschromatographie im Vergleich zu einer Eichung mit Pullulanstandard) der erfindungsgemäß verwendeten linearen Polyglucane können in einem weiten Bereich von $0,75 \times 10^2$ g/mol bis 10^7 g/mol variieren. Bevorzugt liegt das Molekulargewicht M_w in einem Bereich von 10^3 g/mol bis 10^6 g/mol und



besonders bevorzugt von 10^3 g/mol bis 10^5 g/mol. Ein weiterer vorteilhafter Bereich ist von 2×10^3 bis 8×10^3 . Entsprechende Bereiche gelten für das bevorzugt eingesetzte Poly-1,4-D-glucan.

Die Molekulargewichtsverteilung bzw. Polydispersität M_w/M_n kann ebenfalls in weiten Bereichen je nach Herstellungsverfahren des Polyglucans variieren. Bevorzugte Werte sind von 1,01 bis 50, insbesondere von 1,01 bis 15. Besonders bevorzugt sind Polyglucane mit kleinen Dispersitätswerten wie z.B. 1,01 – 2,5.

Dabei nimmt die Polydispersität mit einer bimodalen Verteilung der Molekulargewichte zu.

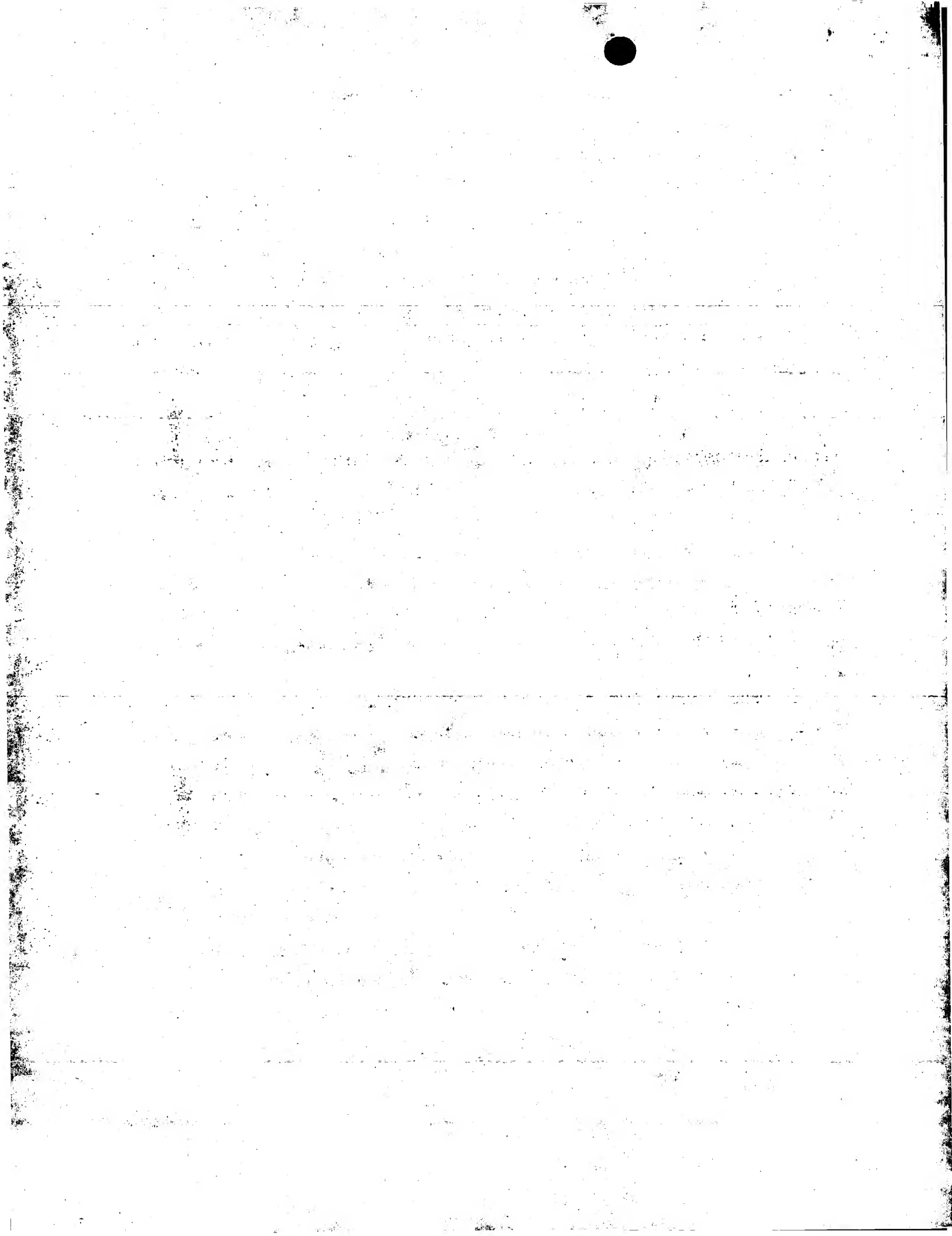
Für die Herstellung der Mikropartikel kann ein einziges Polyglucan, insbesondere Poly-1,4-D-glucan und ganz besonders Poly-1,4- α -D-glucan oder Mischungen aus zwei oder mehreren Vertretern verwendet werden.

In einer weiteren Ausführungsform kann ein wasserunlösliches verzweigtes Polysaccharid, vorzugsweise ein Polyglucan, insbesondere ein Poly-1,4- α -D-glucan oder ein Poly-1,3- β -D-glucan, zugesetzt werden.

Es können auch Gemische aus zwei oder mehreren verzweigten Polysacchariden zugegeben werden.

Die verzweigten Polysaccharide können beliebigen Ursprungs sein. In diesem Zusammenhang wird auf die diesbezüglichen Erläuterungen für die linearen wasserunlöslichen Polyglucane verwiesen. Bevorzugte Quellen sind Stärke und Stärkeanaloga wie Glykogen. Falls erforderlich kann in den verzweigten Polysacchariden der Anteil an linearen Strukturen durch geeignete Anreicherungsverfahren erhöht werden.

Für die Wasserunlöslichkeit gelten die gleichen Angaben wie für das lineare wasserunlösliche Polyglucan, das Molekulargewicht kann für die verzweigten Polysaccharide auch höher liegen, z. B. Werte bis vorzugsweise 10^9 g/mol und mehr aufweisen.



Es können auch andere Polymere, insbesondere biokompatible oder bioabbaubare Polymere, beigemischt werden. Dabei hängt die Menge des oder der anderen Polymeren, die beigemischt werden, ohne daß die sphärische Gestalt und/oder sonstige Eigenschaften der herzustellenden Mikropartikel verändert werden, stets von dem zugesetzten Polymer ab.

Zur Sicherstellung der gewünschten Eigenschaften der Mikropartikel sollte der Anteil an linearen wasserunlöslichen Polyglucan mindestens 70 Gew.%, insbesondere 80 Gew.% und vorzugsweise 90 Gew.%, bezogen auf den Gesamtgehalt an linearem wasserunlöslichen Polyglucan inkl. ggf. verzweigtes Polysaccharid und gegebenenfalls weitere Polymere, betragen.

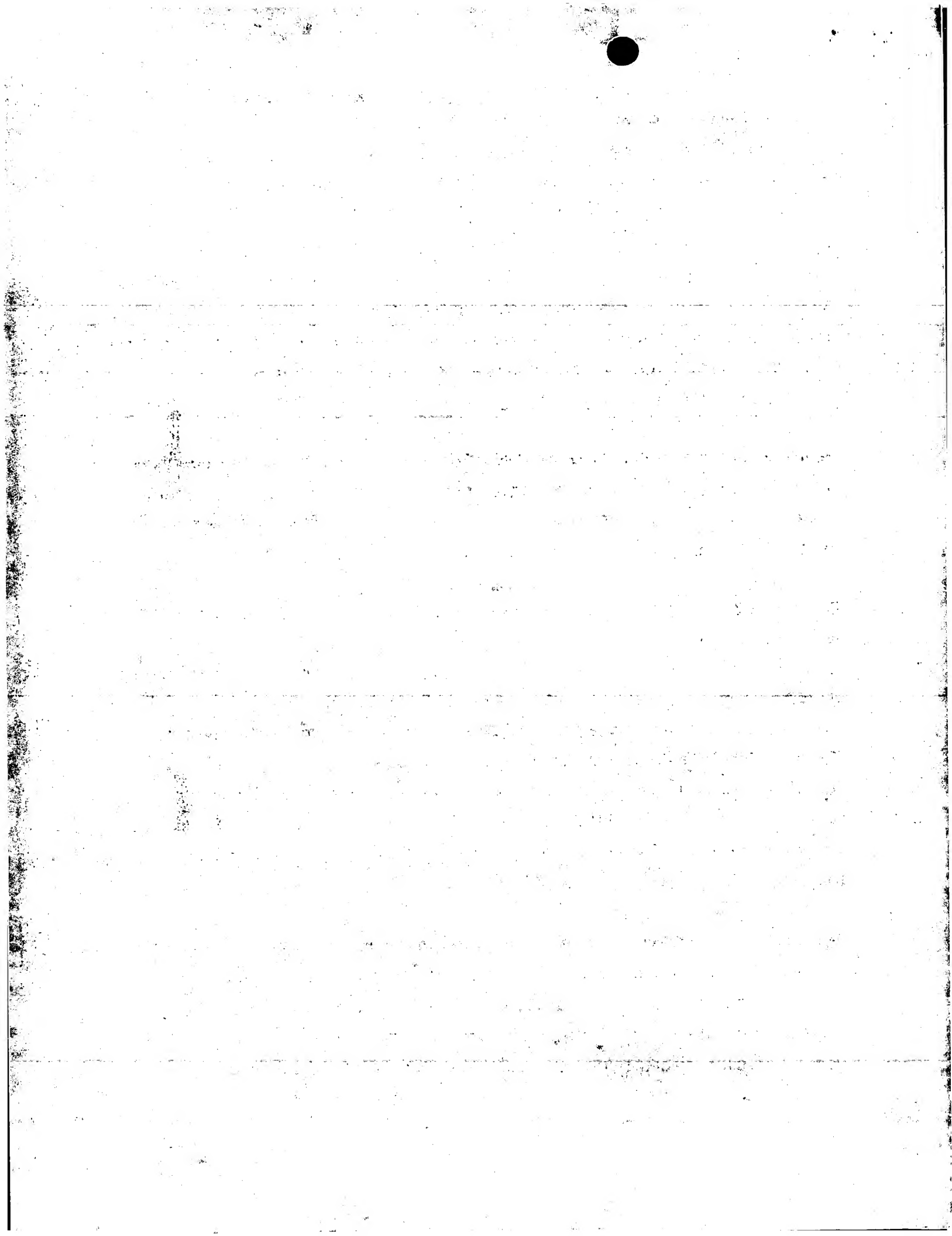
Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform bestehen die Mikropartikel zu 100 Gew.% aus linearem wasserunlöslichen Polyglucan, insbesondere linearen wasserunlöslichen Poly-1,4- α -D-glucan, das vorzugsweise biokatalytisch erhalten worden ist.

Beispiele für Verfahren zur Herstellung der Mikropartikel sind z. B. Fällprozeße oder Sprühtrocknungsverfahren.

Die Herstellung der sphärischen Mikropartikel kann durch Lösen des wasserunlöslichen linearen Polyglucans oder einer Mischung von mehreren davon sowie gegebenenfalls weiterer Polymere in einem Lösungsmittel, z. B. DMSO, Einbringen der Lösung in ein Fällmittel, z. B. Wasser, vorzugsweise bei einer Temperatur von 20° C bis 60° C, bei Bedarf Kühlen der Lösung auf eine Temperatur von minus 10° C bis plus 10° C und Abtrennen der dabei gebildeten Teilchen erfolgen.

Hierbei kann der Lösevorgang des als Ausgangsmaterial verwendeten Polyglucans bei Raumtemperatur oder höheren Temperaturen erfolgen.

Die Konzentration an linearem wasserunlöslichem Polyglucan inkl. ggf. verzweigtem Polysaccharid und weiteren Polymeren in dem Lösungsmittel kann je nach Bedarf in weiten Grenzen variieren. Vorzugsweise liegt sie in einem Bereich von 0,02 g/ml bis



1,0 g/ml, insbesondere von 0,05 g/ml bis 0,8 g/ml und besonders bevorzugt von 0,3 g/l bis 0,6 g/l.

Beispiele für Fällmittel sind Wasser, Dichlormethan, ein Gemisch aus Wasser und Dichlormethan, Gemische aus Wasser und Alkoholen wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, wobei Wasser sowie ein Gemisch aus Wasser und Dichlormethan besonders bevorzugt sind.

Vorzugsweise wird das Verhältnis Lösungsmittel zu Fällmittel in einem Bereich von 1 : 1000 bis 1 : 4 (Teil Lösungsmittel / Teile Fällmittel), vorzugsweise 1 : 100 bis 1 : 10 und insbesondere 1 : 70 bis 1 : 30 ausgewählt.

Im allgemeinen ist es dabei unerheblich, in welcher Reihenfolge das Lösungsmittel und das Fällmittel zusammengebracht werden, z.B. ob das Fällmittel zum Lösungsmittel oder umgekehrt gegeben wird.

Wichtig ist jedoch, daß eine schnelle Durchmischung gewährleistet wird.

Der Fällprozeß kann relativ langsam bei tiefer Temperatur über Nacht durchgeführt werden.

Er kann durch Variation der Temperatur und des Fällmittels beeinflußt und gesteuert werden.

Falls gekühlt wird, muß sichergestellt sein, daß das Gemisch aus Lösungsmittel und Fällmittel liquide bleibt und nicht erstarrt.

Durch Mitverwendung geeigneter Zusatzstoffe läßt sich auf die Eigenschaften der Mikropartikel wie Größe, Oberflächenstruktur, Porosität etc. sowie auf die Prozeßführung Einfluß nehmen.

Geeignete Zusatzstoffe sind z. B. oberflächenaktive Stoffe wie Natriumdodecylsulfat, N-Methylgluconamid, Polysorbate (z. B. Tween (eingetragene Marke)), Alkylpolyglycolether, Ethylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymere (z. B. Pluronic (eingetragene Marke)), Alkylpolyglycolethersulfate, generell Alkylsulfate und Fettsäureglycolester, und Zucker wie z. B. Fructose, Saccharose, Glucose, wasserlösliche Cellulose oder heißwasserlösliches Poly-alpha-D-Glucan wie z. B. native



oder chemisch modifizierte Stärken, aus diesen Stärken gewonnene Poly-alpha-D-Glucane sowie stark analoge Verbindungen.

5 Üblicherweise werden diese Zusatzstoffe dem Fällmittel zugesetzt. Die verwendete Menge hängt von dem jeweiligen Einzelfall sowie den erwünschten Partikeleigenschaften ab, wobei die Bestimmung der jeweils vorteilhaften Menge dem Fachmann geläufig ist.

10 Durch Zusatz von wasserlöslichen Cellulosederivaten zu dem Fällmittel lassen sich Mikropartikel mit besonders glatter Oberfläche erhalten, wobei die Tiefe der Unregelmäßigkeiten auf der Oberfläche der Mikropartikel im allgemeinen maximal 10 % des mittleren Durchmessers beträgt.

15 Beispiele von wasserlöslichen Cellulosederivaten sind Celluloseester und Celluloseether, deren Mischformen wie z.B. Hydroxypropylmethylcellulosen, Hydroxyethylcellulosen, Carboxymethylcellulosen, Celluloseacetate, Cellulosebutyrate, Cellulosepropionate, Celluloseacetobutyrate, Celluloseacetopropionate, Cellulosenitrate, Ethylcellulosen, Benzylcellulosen, Methylcellulosen etc.

20 Es können auch Mischungen von verschiedenen wasserlöslichen Cellulosederivaten eingesetzt werden.

25 Unter dem Begriff "wasserlösliche Cellulosederivate" werden für die vorliegende Erfindung Verbindungen verstanden, die nach der Definition des Deutschen Arzneimittelbuches (DAB = Deutsches Arzneimittelbuch, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Govi-Verlag GmbH, Frankfurt, 9. Auflage, 1987) unter die Kategorie sehr leicht löslich bis schwer löslich fallen.

30 Die Konzentration des wasserlöslichen Cellulosederivats in dem Fällmittel ist nicht weiter kritisch. Die Obergrenze ergibt sich zwangsläufig aus der resultierenden Viskosität und damit der Verarbeitbarkeit der entstehenden Lösung.

Als vorteilhaft haben sich Konzentrationen von 2 g (Cellulosederivat)/l (Fällmittel) bis 150 g/l, vorzugsweise von 5 g/l bis 80 g/l und insbesondere 8 g/l bis 20 g/l, erwiesen.

Der Anteil an besonders kleinen Partikeln mit einem mittleren Durchmesser von 1 nm bis 2 μ m kann gesteigert werden, indem dem Fällmittel heißwasserlösliches Poly-alpha-D-glucan zugesetzt wird.

5 Es können hierfür dieselben Poly-alpha-D-glucanverbindungen eingesetzt werden wie sie auch im Zusammenhang mit dem linearen wasserunlöslichen Polyglucan genannt worden sind, soweit diese das Merkmal heißwasserlöslich erfüllen.

10 Bevorzugte Beispiele sind native oder chemisch modifizierte Stärken, aus diesen Stärken gewonnene Poly-alpha-D-glucane sowie stärkeanalogue Verbindungen.

Unter stärkeanalogen Verbindungen werden Verbindungen verstanden, die aus Poly-alpha-D-glucanen bestehen, aber nicht-pflanzlichen Ursprungs sind. Ein Beispiel hierfür ist Glykogen oder Dextran.

15 Die heißwasserlöslichen Poly-alpha-D-glucane können als Mischung aus einem linearen und einem verzweigten Anteil eingesetzt werden, wie sie z.B. in Stärke vorliegt. In diesem Fall sollte der Anteil an linearem Poly-alpha-D-glucan mehr als 15 Gew.%, vorzugsweise 50 bis 99,5 Gew.%, insbesondere 60 bis 90 Gew.% und ganz besonders bevorzugt 65 bis 80 Gew.%, bezogen auf die Gesamtmenge Poly-alpha-
20 D-glucan im Fällmittel, betragen.

Sie können aber auch aus verzweigten Strukturen bestehen, wie sie z.B. im Amylopektin oder im Glykogen vorliegen.

25 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bedeutet "heißwasserlöslich", daß die Poly-alpha-D-glucane bei Raumtemperatur im wesentlichen unlöslich sind, wobei vorzugsweise der gleiche Maßstab wie für den Begriff "wasserunlöslich" in Zusammenhang mit linearen Polysacchariden gilt.

Unter dem Begriff "Lösung" bzw. "Löslichkeit" werden insbesondere auch
30 Suspensionen bzw. die Ausbildung von Suspensionen verstanden wie sie bei der Lösung von Stärke auftreten.

Beispielsweise zeigen die erfindungsgemäß bevorzugten heißwasserlöslichen Stärken bei Raumtemperatur so gut wie keine Löslichkeit in Wasser, während die

sogenannten kaltwasserlöslichen Stärken unter diesen Bedingungen leichter löslich sind.

Die heißwasserlöslichen Stärken sind insbesondere dadurch charakterisiert, daß sie bei Erhitzen unter Eigendruck, z.B. in einem Autoklaven, auf eine Temperatur im Bereich von etwa 100 bis etwa 160 °C Lösungen bilden, wobei die jeweilige Temperatur von der Art der Stärke abhängt.

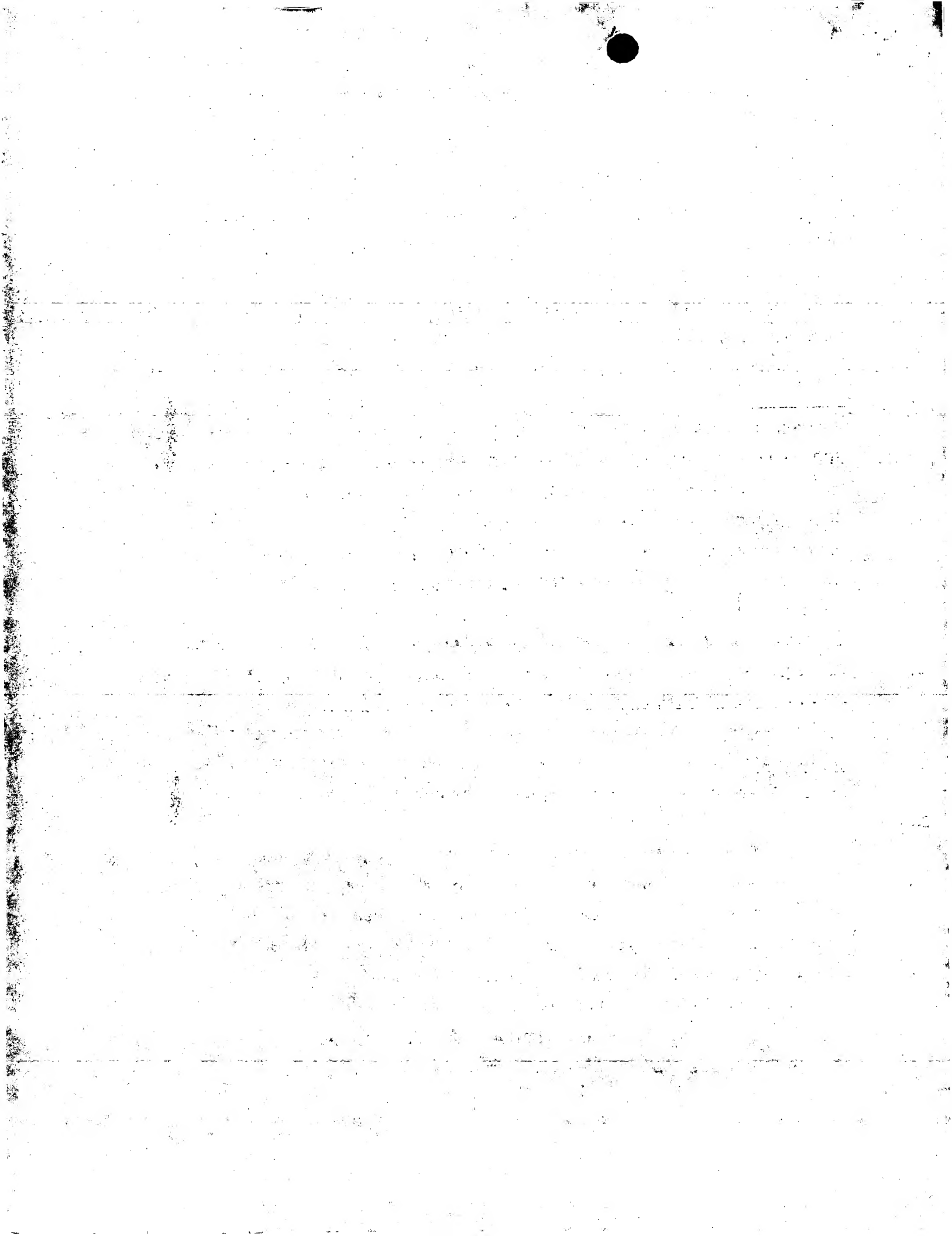
Beispielsweise kann Kartoffelstärke bei ca. 100 °C bis zur völligen Auflösung gekocht werden, während Maisstärke eine Temperatur von ca. 125 °C erfordert.

Für das erfindungsgemäße Verfahren werden die heißwasserlöslichen Poly-alpha-D-glucane dem Fällmittel vorzugsweise in maximaler Konzentration zugesetzt, d.h. es wird eine gesättigte Lösung hergestellt.

Weitere geeignete Bereiche sind von mehr als 0,001 Gew.% bis 10 Gew.%, bevorzugt von 0,01 bis 2 Gew.% und insbesondere von 0,05 Gew.% bis 0,5 Gew.%, bezogen auf die eingesetzte Menge an Fällmittel.

Im Fall von thermoplastischen Polyglucan können die Zusatzstoffe vorteilhafter Weise als Weichmacher oder in Ergänzung zu den Weichmachern in die thermoplastische Mischung eingemischt werden, so daß eine trockene Pulvermischung vorliegt, die dann zu den Mikropartikeln verarbeitet werden kann, wobei der Bildungsprozeß der Mikropartikel auch in der endgültigen Rezeptur unter Einmischung der thermoplastischen Polyglucane erfolgen kann.

Eine ausführliche Beschreibung der hier verwendeten Mikropartikel, ihrer Herstellung und der dafür einsetzbaren wasserunlöslichen linearen Polyglucane findet sich in den prioritätsälteren, nicht vorveröffentlichten deutschen Patentanmeldungen der Anmelderin mit Aktenzeichen 197 37 481.6, 198 03 415.6, 198 16 070.4, 198 30 618.0, 198 27 978.7, 198 39 214.1, 198 39 216.8 und 198 39 212.5 auf die für die vorliegende Beschreibung bezug genommen wird. Die drei letzt genannten Anmeldungen betreffen insbesondere Verfahren zur Modifizierung der Partikelbeschaffenheit wie Oberflächenrauhigkeit und Größe.



Weiter zeichnen sich die erfindungsgemäß eingesetzten Mikropartikel durch eine hohe Biokompatibilität aus.

Für die Biokompatibilität der erfindungsgemäß eingesetzten Mikropartikel ist insbesondere der naturidentische Charakter der für die Herstellung verwendeten wasserunlöslichen linearen Polyglucane sowie von deren Abbauprodukten von hoher Bedeutung.

Nachstehend wird die vorliegende Erfindung anhand einzelner Beispiele veranschaulicht.

Beispiel 1

Herstellung von Mikropartikeln aus Poly(1,4- α -D-glucan)

500 mg Poly(1,4- α -D-glucan) werden in 2,5 ml Dimethylsulfoxid (DMSO, p.a. von Riedel-de-Haen) bei ca. 70° C gelöst. Die DMSO-Lösung wird in 100 ml bidestilliertem Wasser unter Rühren eingetropft und die Lösung über Nacht bei 5° C aufbewahrt. Die feine milchige Suspension wird für 15 Minuten bei 3500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und der Überstand abdekantiert. Der Bodensatz wird mit bidestilliertem Wasser aufgeschlämmt und erneut zentrifugiert. Der Vorgang wird noch zwei Mal wiederholt. Die Suspension wird im Anschluß gefriergetrocknet. Es werden 311 mg weißer Poly(1,4- α -D-glucan) Partikel erhalten. Dies entspricht einer Ausbeute von 62 % farbloser Mikropartikel.

Beispiel 2

Bewertung eines Sonnenschutzmittels enthaltend Mikropartikel nach Beispiel 1

Die Bewertung erfolgte nach den Vorschriften der COLIPA Sun Protection Factor Test – Methode.

Für die Untersuchung wurden Versuchspersonen ausgewählt, welche in der Verteilung ihrer UV-Empfindlichkeit der Anwendermehrzahl entsprachen, UV-gewöhnte wurden ausgeschlossen.

Es wurden die Standardpräparate P1 und P3 (Fa. Beiersdorf AG) im Vergleich zu einer Zubereitung mit 5 Gew.% Mikropartikeln nach Beispiel 1 verwendet.

Die wesentlichen Untersuchungsparameter waren:

5 Verwendung eines Sonnensimulators nach Schrader (SU 2000, Hersteller PTI-Photon Technology GmbH), der mit einer 300 Watt Xenon-Kurzbogenlampe ein Licht mit einem repräsentativen Spektrum erzeugt, das auf die Intensitätswerte von 320 nm normiert war.

10 Der Lichtstrahl dieser Lampe wurde mit Hilfe von beweglichen Spiegeln auf sechs kreisförmig angeordnete Punkte gerichtet, so daß die homogene Bestrahlung mit 6 unterschiedlichen Lichtdosierungen innerhalb einer Sitzung möglich war.

Zur exakten Applikation der von der COLIPA-Norm geforderten Menge des Lichtschutzmittels von $2,0 \pm 0,04 \text{ mg/cm}^2$ wurde das Lichtschutzmittel mit einer Plastikspritze auf einen Kunststoffspatel aufgetragen und mit diesem auf der zu bestrahlenden Fläche gleichmäßig verteilt.

Die Ablesung der Bestrahlungsfelder erfolgte nach 20 Stunden \pm 4 Stunden.

20 Der mittlere Lichtschutzfaktor (LSF) wurde nach folgender Formel errechnet, worin MED für minimale erythemale Dosis steht:

$$\text{LSF (COLIPA)} = \text{MED-Testfeld} / \text{MED-Leerfeld}$$

25 Es wurde ein mittlerer Lichtschutzfaktor von 6,15 mit einer Standardabweichung von 0,65 erhalten.

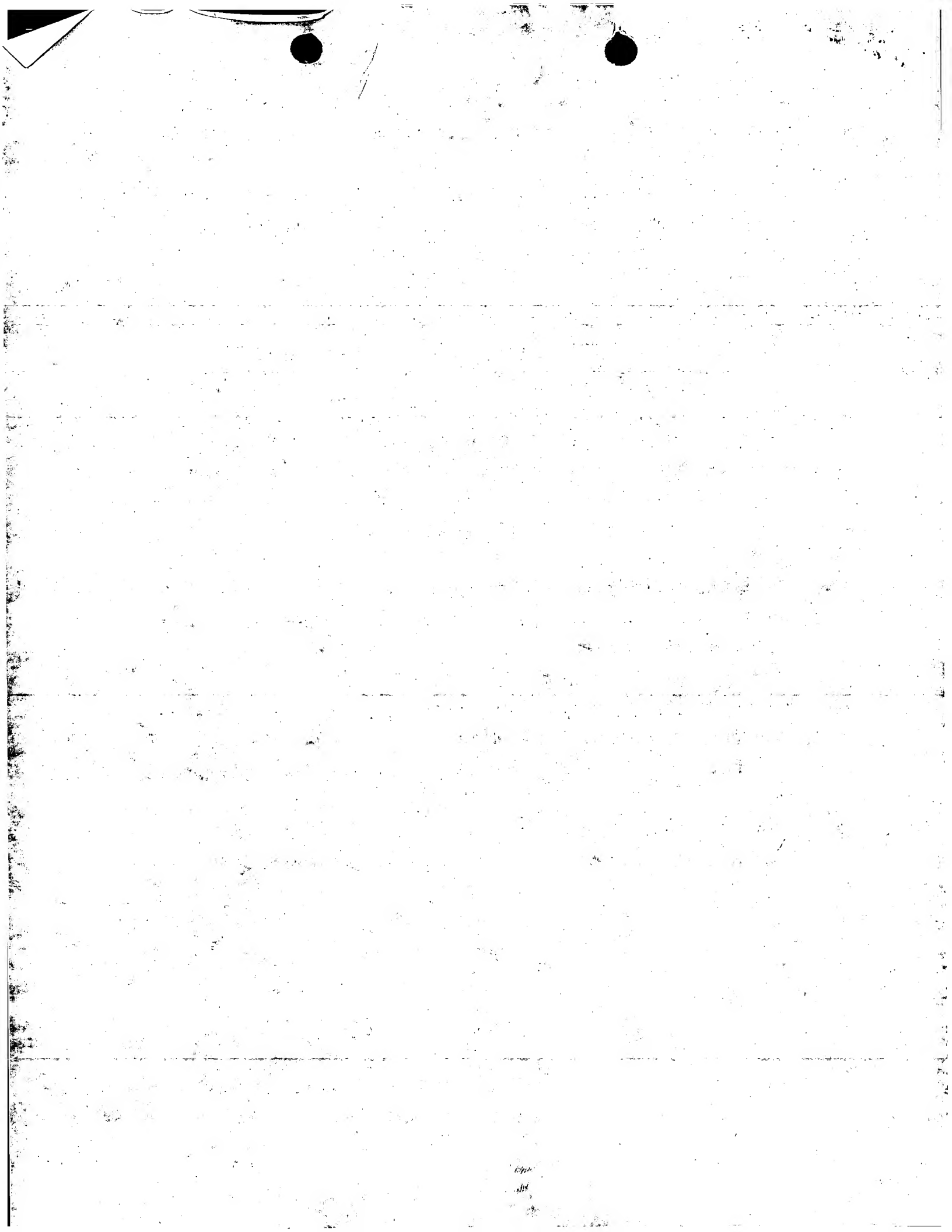
Das Vertrauensintervall (V95%) lag innerhalb 20 % des Mittelwertes.

Patentansprüche

1. Sonnenschutzmittel, das als wesentlichen Bestandteil sphärische Mikropartikel enthalten, die ganz oder teilweise aus mindestens einem wasserunlöslichen linearen Polyglucan bestehen.
2. Sonnenschutzmittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die sphärische Mikropartikel einen mittleren Durchmesser von 1 nm bis 100 µm haben.
3. Sonnenschutzmittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Tiefe von Unregelmäßigkeiten auf der Partikeloberfläche maximal 20 % des mittleren Durchmessers der sphärischen Mikropartikel beträgt.
4. Sonnenschutzmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikropartikel in dem Sonnenschutzmittel in einer Menge von 0,5 bis 70 Gew. % enthalten sind, bezogen auf das Gesamtgewicht des Sonnenschutzmittels.
5. Sonnenschutzmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine wasserunlösliche Polyglucan Poly-1,4- α -D-glucan und/oder Poly-1,3- β -D-glucan, insbesondere Poly-1,4- α -D-glucan, ist.
6. Sonnenschutzmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine wasserunlösliche lineare Polyglucan nach einer biotechnischen Methode erhalten worden ist.
7. Sonnenschutzmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine wasserunlösliche Polyglucan biokatalytisch erzeugt worden ist.
8. Sonnenschutzmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil an wasserunlöslichen linearen Polyglucan in

den Mikropartikeln mindestens 70 % beträgt, bezogen auf den Gesamtg halt an Polyglucan inkl. ggf. verzweigtem Polysaccharid und weiteren Polymeren.

- 5 9. Sonnenschutzmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikropartikel zu 100 % aus mindestens einem wasserunlöslichen linearen Polyglucan bestehen.
- 10 10. Sonnenschutzmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyglucan einen Verzweigungsgrad von maximal 8 % aufweist.
- 15 11. Sonnenschutzmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyglucan in 6-Position einen Verzweigungsgrad von kleiner 4 % und in den anderen Positionen einen Verzweigungsgrad von maximal 2 % aufweist.
- 20 12. Sonnenschutzmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyglucan in 6-Position einen Verzweigungsgrad von kleiner 0,5 % aufweist.
- 25 13. Sonnenschutzmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das wasserunlösliche lineare Polyglucan Poly-1,4- α -D-glucan ist, das biotechnisch, insbesondere biokatalytisch, erzeugt worden ist.
14. Verwendung von Mikropartikeln, die mindestens ein wasserunlösliches lineares Polyglucan enthalten zur Herstellung eines Sonnenschutzmittels.



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1998/F146 PC	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/ 09291	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 30/11/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 28/12/1998

Anmelder:

AVENTIS RESEARCH & TECHNOLOGIES GMBH & CO KG et.al

Dieser Internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser Internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.



Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das



in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerisierter Form eingereicht worden ist.



Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2.



Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3.



Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____



wie vom Anmelder vorgeschlagen



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



keine der Abb.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61K7/00 A61K7/42

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	INABA, R. ET AL.: "Application of porous starch complex powder" STN INTERNATIONAL, FILE CAPLUS, AN1995:883105, XP002130221 Zusammenfassung ---	1,2,5-7, 10,11, 13,14
X	US 5 486 507 A (WHISTLER ROY L) 23. Januar 1996 (1996-01-23)	1,2,5-7, 10,11,13
Y	Spalte 2, Zeile 9 - Zeile 13; Anspruch 1 ---	14
X	GB 2 247 242 A (HAYASHIBARA BIOCHEM LAB) 26. Februar 1992 (1992-02-26)	1,2,5-7, 9,13
Y	Zusammenfassung; Ansprüche 1,3,6 ---	14
X	WO 97 28780 A (UNILEVER PLC ;UNILEVER NV (NL)) 14. August 1997 (1997-08-14)	1,2,4-7, 10,11,13
Y	Seite 3, Zeile 20 - Zeile 29; Ansprüche 1,2,6 ---	14
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Februar 2000

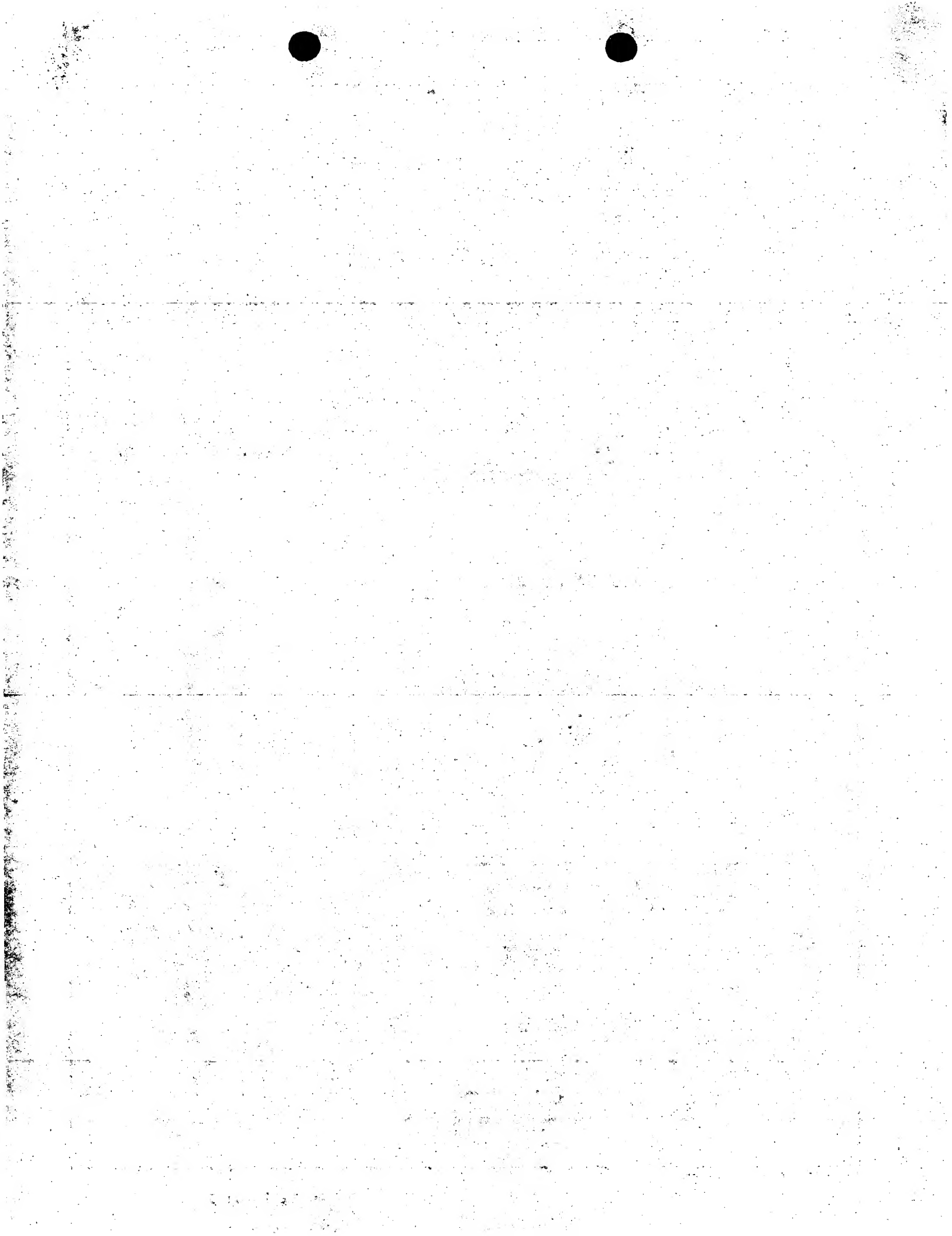
Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

25/02/2000

 Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel.: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Minas, S



C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 94 18932 A (WHITTAKER CLARK & DANIELS INC ; LAMBRIDIS GEORGE (US); GOODWIN NATH) 1. September 1994 (1994-09-01) Seite 5, Zeile 27 - Zeile 36 Seite 7, Zeile 13 - Zeile 19; Ansprüche 1,7,8,21,25; Beispiel 5 ---	14
P,X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 14, 22. Dezember 1999 (1999-12-22) & JP 11 246379 A (KOSE CORP), 14. September 1999 (1999-09-14) Zusammenfassung ---	1-14
P,X	WO 99 11695 A (BOEHM GITTE ; BENGS HOLGER (DE); GRANDE JUERGEN (DE); AVENTIS RES &) 11. März 1999 (1999-03-11) Seite 9, Zeile 17; Ansprüche & DE 197 37 481 A (HOECHST AG) 4. März 1999 (1999-03-04) in der Anmeldung erwähnt ---	1,2,5-7, 9,13
T	DE 198 39 216 C (AVENTIS RES & TECH GMBH & CO) 20. Januar 2000 (2000-01-20) Spalte 8, Zeile 47 - Zeile 48; Ansprüche das ganze Dokument -----	1-14



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/09291

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5486507	A	23-01-1996	CA 2180856 A CN 1146773 A EP 0739358 A JP 9511531 T WO 9519376 A US 5726161 A US 5670490 A	20-07-1995 02-04-1997 30-10-1996 18-11-1997 20-07-1995 10-03-1998 23-09-1997
GB 2247242	A	26-02-1992	JP 2926434 B JP 4085301 A	28-07-1999 18-03-1992
WO 9728780	A	14-08-1997	AU 1444097 A	28-08-1997
WO 9418932	A	01-09-1994	AT 160931 T AU 6270994 A DE 69407271 D DE 69407271 T EP 0684808 A ES 2109681 T JP 9501142 T US 5556641 A US 5505965 A	15-12-1997 14-09-1994 22-01-1998 28-05-1998 06-12-1995 16-01-1998 04-02-1997 17-09-1996 09-04-1996
JP 11246379	A	14-09-1999	NONE	
WO 9911695	A	11-03-1999	DE 19737481 A AU 9532798 A	04-03-1999 22-03-1999
DE 19839216	C	20-01-2000	NONE	

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 30 MAR 2001

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

PCT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts AX98146WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/09291	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 30/11/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 28/12/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K7/00		
Anmelder AXIVA GMBH et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 28/04/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 28.03.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Merkl, B Tel. Nr. +49 89 2399 2138 

I. Grundlag des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-18 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-9 mit Telefax vom 08/03/2001

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/09291

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja:	Ansprüche	1-9
	Nein:	Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja:	Ansprüche	1-9
	Nein:	Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja:	Ansprüche	1-9
	Nein:	Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:
siehe Beiblatt

Punkt V:

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: INABA, R. ET AL.: 'Application of porous starch complex powder' STN INTERNATIONAL, FILE CAPLUS, AN1995:883105, XP002130221
- D2: GB-A-2 247 242 (HAYASHIBARA BIOCHEM LAB) 26. Februar 1992 (1992-02-26)
- D3: WO 97 28780 A (UNILEVER PLC ;UNILEVER NV (NL)) 14. August 1997 (1997-08-14)
- D4: WO 94 18932 A (WHITTAKER CLARK & DANIELS INC ;LAMBRIDIS GEORGE (US); GOODWIN NATH) 1. September 1994 (1994-09-01)
- D5: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 14, 22. Dezember 1999 (1999-12-22) & JP 11 246379 A (KOSE CORP), 14. September 1999 (1999-09-14)
- D6: WO 99 11695 A (BOEHM GITTE ;BENGS HOLGER (DE); GRANDE JUERGEN (DE); AVENTIS RES &) 11. März 1999 (1999-03-11) & DE 197 37 481 A (HOECHST AG) 4. März 1999 (1999-03-04) in der Anmeldung erwähnt

2. D1 offenbart eine Sonnenschutzmittel, welches Stärkepartikel mit einem mittleren Durchmesser von 10 μ m enthält. Gemäß der Eingabe der Anmelderin unterscheidet sich wasserunlösliches lineares Polyglucan mit einem Verzweigungsgrad in 6-Position wie beansprucht von den Stärkeartikeln wie in D1 offenbart durch dessen geringen Verzweigungsgrad.

D2 offenbart Zusammensetzungen, welche sphärische Amylosepartikel enthalten. Deren Verwendung als Wirkstoff in einem Sonnenschutzmittel ist jedoch nicht vorgeschrieben.

Die Priorität der vorliegenden Anmeldung wird als gültig angesehen. Daher stellen die Dokumente D5 und D6 keinen Stand der Technik gemäß PCT dar.

3. D1 wird als nächster Stand der Technik angesehen, da es ebenfalls Sonnenschutzmittel zum Gegenstand hat. Es gibt im Stand der Technik jedoch keinen Hinweis, das Polyglucan wie in Anspruch 1 definiert (insbesondere hinsichtlich des geringen Verzweigungsgrads), auszuwählen um die gestellte Aufgabe, nämlich einen Sonnenschutzfilter zur Verfügung zu stellen, der einen zuverlässigen Schutz gewährt und das äußere Erscheinungsbild nicht beeinträchtigt, zu lösen.

Punkt VII:

Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT wurden in der Beschreibung weder der in den Dokumenten D1-D4 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.

Die Beschreibung ist nicht an die geänderten Ansprüche angepaßt worden

Patentansprüche

1. Verwendung von sphärischen Mikropartikeln mit einem mittleren Durchmesser von 1 nm bis 100 μm , bestehend ganz oder teilweise aus mindestens einem wasserunlöslichen linearen Polyglucan mit einem Verzweigungsgrad in 6-Position von weniger als 0,5%, wobei die Partikel eine Dispersität in einem Bereich von 1,0 bis 10,0 aufweisen und separiert vorliegen, als wirksamer Bestandteil eines Sonnenschutzmittels
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Tiefe von Unregelmäßigkeiten auf der Partikeloberfläche maximal 20 % des mittleren Durchmessers der sphärischen Mikropartikel beträgt.
3. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikropartikel in dem Sonnenschutzmittel in einer Menge von 0,5 bis 70 Gew. % enthalten sind, bezogen auf das Gesamtgewicht des Sonnenschutzmittels.
4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine wasserunlösliche Polyglucan Poly-1,4- α -D-glucan und/oder Poly-1,3- β -D-glucan, insbesondere Poly-1,4- α -D-glucan, ist.
5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine wasserunlösliche lineare Polyglucan nach einer biotechnischen Methode erhalten worden ist.
6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine wasserunlösliche Polyglucan biokatalytisch erzeugt worden ist.
7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil an wasserunlöslichen linearen Polyglucan in

den Mikropartikeln mindestens 70 % beträgt, bezogen auf den Gesamtgehalt an Polyglucan inkl. ggf. verzweigtem Polysaccharid und weiteren Polymeren.

8. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikropartikel zu 100 % aus mindestens einem wasserunlöslichen linearen Polyglucan bestehen.
9. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das wasserunlösliche lineare Polyglucan Poly-1,4- α -D-glucan ist, das biotechnisch, insbesondere biokatalytisch, erzeugt worden ist.

Sonnenschutzmittel mit Mikropartikeln auf Basis von wasserunlöslichen linearen Polyglucan

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Sonnenschutzmittel mit Mikropartikeln auf Basis von wasserunlöslichen linearen Polyglucan, das einerseits einen guten UV-Schutz gewährleistet und bei der Applikation transparent erscheint.

Bekannte Sonnenschutzmittel enthalten unter anderem Pigmente wie z.B. Titandioxid und Zinkoxid als solche oder in Form von sogenannten mikronisierten Partikeln als Lichtschutzfilter.

Diese Pigmente haben vom kosmetischen Gesichtspunkt aus den Nachteil, daß sie weißeln, d.h. die Haut weiß gefärbt erscheinen lassen.

Als Kompromiß zur Verringerung des Weißelns auf ein erträgliches Maß und dennoch Erzielen eines akzeptablen UV-Schutzes werden diese Pigmente üblicherweise mit vergleichsweise kleiner Teilchengröße zwischen 10 und 100 nm eingesetzt (A. Schrader, M. Rohr „Auffälligkeiten bei der Entwicklung und Prüfung von mikropigmenthaltigen Sonnenschutzformulierungen“ SÖFM-Journal, 124, Seiten 478-487, 8/98).

Titandioxid ist zudem unter dem gesundheitlichen Aspekt kritisch zu betrachten. In einer Studie mit Titandioxid, das aus Sonnenschutzmittel extrahiert worden ist, wurde bei Bestrahlung mit Sonnenlicht beobachtet, daß Titandioxid Photooxidation zu katalysieren vermag und Bakterien-DNA schädigt (CTFA/TRN Volume 12, No. 3, Seite 5 (1998) mit Verweis auf FEBS Letters, 418, 87-90, 1997).

Eine lichtschützende Wirkung ist auch für einzelne Polysaccharide bekannt. So ist für Poly- β -1,3-Glucane eine lichtschützende Wirkung beschrieben (H. Eggensperger, M. Wilker, „Multiaktiv wirksame Polysaccharide Teil I-Pilzextrakte und Teil II-Pflanzliche Polysaccharide“ in SÖFW-Journal, 123, 8/97, Seiten 542-546 und 12/97, Seiten 838-842).

Poly- β -1,3-Glucane, die aus Hefen erhalten werden können, besitzen eine lineare Struktur mit einem geringen Anteil an β -1,6-Verzweigung.

Weiter wird vorgeschlagen, biotechnisch oder aus marinen Mollusken gewonnenes Glykogen, ein hochverzweigtes Poly-1,4- α -glucan mit Verzweigungen in 6-Position, für Sonnenschutzmittel einzusetzen (M. Pauly, G. Pauly „New Polysaccharides Interest in Care Cosmetology“ IN-COSMETICS 1997, Conference Proceedings, Seiten 417-444, Verlag für chemische Industrie, H.Ziolkowsky GmbH, 1998).

In der EP-B-0 487 000 wird die Verwendung einer emulsionsförmigen kosmetischen Zusammensetzung mit 15 bis 40 Gew. % einer enzymatisch entzweigten Stärke in Sonnenschutzmittel vorgeschlagen, wobei die enzymatisch abgebaute Stärke ein lineares Poly-1,4- α -glucan mit 15 bis 65 Anhydroglucoseeinheiten ist. Es findet sich jedoch kein Hinweis auf eine mögliche Lichtschutzwirkung der dort verwendeten enzymatisch entzweigten Stärke, vielmehr wird sie als Emulgierhilfsmittel eingesetzt.

In Hinblick auf die Risiken einer intensiven UV-Belastung besteht ein zunehmender Bedarf an geeigneten Sonnenschutzfiltern, die nicht nur einen zuverlässigen Schutz gewähren sondern zudem das äußere Erscheinungsbild nicht beeinträchtigen und damit auch für die tägliche Anwendung geeignet sind.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch ein Sonnenschutzmittel gelöst, das als wirksamen Bestandteil sphärische Mikropartikel enthält, die ganz oder teilweise aus mindestens einem wasserunlöslichen linearen Polyglucan bestehen.

Die erfindungsgemäßen Sonnenschutzmittel mit sphärischen Mikropartikel, die ganz oder teilweise aus mindestens einem wasserunlöslichen linearen Polyglucan bestehen, können einen ausgezeichneten UV-Schutz gewährleisten und zudem erscheinen die Mikropartikel selbst in hohen Konzentrationen transparent.

Daneben bilden die erfindungsgemäß verwendeten Mikropartikel selbst ohne Zusatz von Dispergierhilfsmitteln stabile Suspensionen oder Dispersionen aus. Dies ist insbesondere für die Anwendung in Sonnenschutzmitteln auf Emulsionsbasis von

Vorteil, da auf den Zusatz von Dispergierhilfsmitteln verzichtet oder deren Menge verringert werden kann, und somit die Produktion vereinfacht und verbilligt wird.

5 Zudem vermitteln die sphärischen Mikropartikel beim Auftragen ein angenehmes weiches Gefühl, was auf ihre regelmäßige Gestalt zurückgeführt wird.

10 Für die erfindungsgemäßen Sonnenschutzmittel kann auf die für derartige Mitteln üblichen Formulierungen und Zusätze zurückgegriffen werden. Besonders bevorzugte Grundlagen für Formulierungen sind Emulsionen wie z.B. o/w- oder w/o- Emulsionen, wässrige oder fetthaltige Gele, Hydrogele, Öle, emulgatorfreie Formulierungen etc.. Die Sonnenschutzmittel können in Form von Cremes, Lotionen, Sprays, Fluiden, Puder etc. angewendet werden.

15 Die erfindungsgemäßen Sonnenschutzmittel können neben den Mikropartikeln noch weitere, bekannte UV-Filter enthalten.

20 Der Anteil der Mikropartikel in den erfindungsgemäßen Sonnenschutzmittel richtet sich nach der verwendeten Grundlage. Er kann bis zu 70 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Sonnenschutzmittels betragen z.B. in Wachs-Öl-Grundlagen wie sie unter anderem für sogenannte „Sun Protection Cream Compacts“ verwendet werden.

25 Im allgemeinen genügen Mengen von etwa 0,5 bis etwa 20 Gew.%, vorzugsweise etwa 2 bis etwa 15 Gew.% und insbesondere etwa 3 bis etwa 10 Gew.%. Eine geringere Menge als 0,5 Gew.% ist für einen UV-Schutz ohne Bedeutung.

Es versteht sich, daß die Menge stark von der Zusammensetzung des Mittels abhängt.

30 Enthält das Sonnenschutzmittel weitere UV-Filter oder ist die Grundlage des Sonnenschutzmittels an sich gefärbt oder pigmentiert wie z.B. pigmentierte w/o- oder o/w-Emulsionen, so daß eine verringerte UV-Durchlässigkeit von vorneherein gegeben ist, können kleinere Mengen an Mikropartikeln ausreichend sein.

Für UV-durchlässige Grundlagen, z.B. transparente Grundlagen wie z.B. unpigmentierte Emulsionen, Öle oder Gele, werden zweckmäßigerweise größere Mengen an Mikropartikeln zugesetzt.

Der benötigte Menge kann von einem Fachmann mit wenigen Routineversuchen jedoch ohne weiteres von Fall zu Fall bestimmt werden.

Die für die erfindungsgemäßen Sonnenschutzmittel eingesetzten Mikropartikel können einen mittleren Durchmesser D_n (Zahlenmittelwert) von 1 nm – 100 μm vorzugsweise 50 nm – 10 μm , insbesondere 100 nm – 3 μm und besonders bevorzugt kleiner 1 μm , insbesondere kleiner 0,2 μm , haben

Für die vorliegende Erfindung sind unter sphärischen Mikropartikeln Mikropartikel zu verstehen, die annähernd Kugelform besitzen. Bei Beschreibung einer Kugel durch von einem gemeinsamen Ursprung ausgehende, in den Raum gerichtete Achsen gleicher Länge, die den Radius der Kugel in allen Raumrichtungen definieren, ist für die sphärischen Partikel eine Abweichung der Achsenlängen vom Idealzustand der Kugel von 1 % bis 40 % möglich. Bevorzugt beträgt die Abweichung 25 % oder weniger, besonders bevorzugt 15 % oder weniger.

Die sphärischen Partikel haben eine regelmäßige Oberfläche, die makroskopisch mit einer Himbeere verglichen werden kann, wobei die Tiefe von Unregelmäßigkeiten auf der Partikeloberfläche, wie Eindellungen oder Einschnitte, maximal 20 %, vorzugsweise 10 %, des mittleren Durchmessers der sphärischen Mikropartikel beträgt.

Die spezifische Oberfläche der Mikropartikel beträgt im allgemeinen von 1 m^2/g bis 100 m^2/g , vorzugsweise 1,5 m^2/g bis 20 m^2/g und besonders bevorzugt 3 m^2/g bis 10 m^2/g .

Weiter zeigen die erfindungsgemäßen Partikel vorzugsweise eine Dispersität $D = \text{Gewichtsmittelwert des Durchmessers } (d_w) / \text{Zahlenmittelwert des Durchmessers } (d_n)$ von 1,0 bis 10,0, insbesondere von 1,5 bis 5,0 und besonders bevorzugt von 2,0 bis 3,0.

Die hier benutzten Mittelwerte sind wie folgt definiert:

$$d_n = \text{Summe } n_i \times d_i / \text{Summe } n_i = \text{Zahlenmittelwert}$$

$d_w = \text{Summe } n_i \times d_i^2 / \text{Summe } n_i \times d_i$ = Gewichtsmittelwert

n_i = Anzahl der Partikel mit Durchmesser d_i ,

d_i = ein bestimmter Durchmesser,

i = fortlaufender Parameter.

5

In diesem Zusammenhang bedeutet der Begriff Gewicht ein gewichtetes Mittel, wodurch die größeren Durchmesser einen höheren Stellenwert erhalten.

10

Die erfindungsgemäß verwendeten Mikropartikel können auch einer Oberflächenmodifikation unterzogen worden sind, indem z.B. funktionelle Gruppen wie Hydroxylgruppen der Polyglucane derivatisiert werden.

15

Lineare wasserunlösliche Polyglucane im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Polysaccharide, die aus Glucanen als monomeren Bausteinen derart aufgebaut sind, daß die einzelnen Bausteine stets in der gleichen Art miteinander verknüpft sind. Jede so definierte Grundeinheit oder Baustein hat genau zwei Verknüpfungen, jeweils eine zu einem anderen Monomer. Davon ausgenommen sind lediglich die beiden Grundeinheiten, die den Anfang bzw. das Ende des Polysaccharids bilden. Diese haben nur eine Verknüpfung zu einem weiteren Monomer und bilden die Endgruppen des linearen Polyglucans.

20

25

Besitzt die Grundeinheit drei oder mehr Verknüpfungen, wird von Verzweigung gesprochen. Dabei ergibt sich aus der Anzahl der Hydroxylgruppen pro 100 Grundeinheiten, die nicht am Aufbau des linearen Polymerrückgrats beteiligt sind und die Verzweigungen ausbilden, der sogenannte Verzweigungsgrad. Erfindungsgemäß weisen die linearen wasserunlöslichen Polyglucane einen Verzweigungsgrad von maximal 8 % auf, d.h. sie haben maximal 8 Verzweigungen auf 100 Grundeinheiten. Vorzugsweise ist der Verzweigungsgrad kleiner 4 % und insbesondere maximal 2,5 %.

30

Besonders bevorzugt sind Polyglucane deren Verzweigungsgrad in 6-Position kleiner 4 %, vorzugsweise maximal 2 % und insbesondere maximal 0,5 %, und in den anderen Positionen, z. B. in 2- bzw. 3-Position, vorzugsweise jeweils maximal 2

% und insbesondere 1 % ist. Besonders bevorzugt sind auch Polyglucane mit einem Verzweigungsgrad in 6-Position kleiner 0,5 %.

Für die Erfindung sind insbesondere Polyglucane geeignet, die keine Verzweigungen aufweisen, bzw. deren Verzweigungsgrad so minimal ist, daß er mit herkömmlichen Methoden nicht mehr nachweisbar ist

Beispiele für bevorzugte wasserunlösliche lineare Polyglucane sind lineare Poly-D-glucane, wobei die Art der Verknüpfung unwesentlich ist, solange Linearität im Sinne der Erfindung vorliegt. Beispiele sind Poly-alpha-D-glucane, insbesondere Poly-1,4-alpha-D-glucan, und Poly-1,3-beta-D-glucane, wobei Poly-1,4- α -D-glucan besonders bevorzugt ist.

Für die vorliegende Erfindung beziehen sich die Präfixe "alpha", "beta" oder "D" allein auf die Verknüpfungen, die das Polymerrückgrat ausbilden und nicht auf die Verzweigungen.

Unter dem Begriff "wasserunlösliches Polyglucan" werden für die vorliegende Erfindung Verbindungen verstanden, die nach der Definition des Deutschen Arzneimittelbuches (DAB = Deutsches Arzneimittelbuch, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Govi-Verlag, Frankfurt, Auflage, 1987) entsprechend den Klassen 4 bis 7 unter die Kategorien "wenig lösliche", "schwer lösliche", "sehr schwer lösliche" bzw. "praktisch unlösliche" Verbindungen fallen.

Im Fall der erfindungsgemäß verwendeten Polyglucane bedeutet dies, daß mindestens 98 % der eingesetzten Menge, insbesondere mindestens 99,5 %, unter Normalbedingungen ($T = 25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 20\text{ }^{\circ}\text{C}$, $p = 101325\text{ Pascal} \pm 20\text{ }^{\circ}\text{C}$) in Wasser unlöslich ist (entsprechend den Klassen 4 bzw. 5).

Für die vorliegende Erfindung sind schwer lösliche bis praktisch unlösliche Verbindungen, insbesondere sehr schwer lösliche bis praktisch unlösliche Verbindungen, bevorzugt.

"Sehr schwer löslich" entsprechend Klasse 6 kann durch folgende Versuchsbeschreibung veranschaulicht werden:

Ein Gramm des zu untersuchenden Polyglucans werden in 1 l entionisierten Wasser auf 130° C unter einem Druck von 1 bar erhitzt. Die entstehende Lösung bleibt nur kurzzeitig über wenige Minuten stabil. Beim Erkalten unter Normalbedingungen fällt die Substanz wieder aus. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur und Abtrennung mittels Zentrifugation können unter Berücksichtigung der experimentellen Verluste mindestens 66 % der eingesetzten Menge zurückgewonnen werden.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Polyglucane können beliebigen Ursprungs sein, solange die vorstehend angegebenen Bedingungen in bezug auf die Begriffe "linear" und "wasserunlöslich" erfüllt sind.

Sie können natürlich oder auf biotechnischen Wege gewonnen sein.

Beispielsweise können sie aus natürlichen pflanzlichen oder tierischen Quellen durch Isolierung und/oder Aufreinigung erhalten werden.

Es können auch Quellen zum Einsatz kommen, die gentechnisch derart manipuliert worden sind, daß sie im Vergleich zu der unmanipulierten Quelle einen höheren Anteil an nicht oder vergleichsweise geringfügig verzweigten Polyglucanen enthalten.

Sie können durch enzymatische oder chemische Entzweigung aus nicht-linearen Polyglucanen hergestellt worden sein.

Dabei können nicht-lineare Polyglucane, die Verzweigungen enthalten, derart mit einem Enzym behandelt werden, daß es zur Spaltung der Verzweigungen kommt, so daß nach ihrer Abtrennung lineare Polyglucane vorliegen. Bei diesen Enzymen kann es sich beispielsweise um Amylasen, iso-Amylasen, Gluconohydrolasen, Pullulanasen oder Cyclomaltodextrin-glucanotransferasen handeln.

Biotechnische Methoden umfassen biokatalytische, auch biotransformatorische, oder fermentative Prozesse.

Lineare Polyglucane hergestellt durch Biokatalyse (auch: Biotransformation) im Rahmen dieser Erfindung bedeutet, daß das lineare Polyglucan durch katalytische Reaktion von monomeren Grundbausteinen wie oligomeren Sacchariden, z.B. von Mono- und/oder Disacchariden, hergestellt wird, indem ein sogenannter Biokatalysator, üblicherweise ein Enzym, unter geeigneten Bedingungen verwendet wird. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von „in vitro Biokatalyse“.

Lineare Polyglucane aus Fermentationen sind im Sprachgebrauch der Erfindung lineare Polyglucane, die durch fermentative Prozesse unter der Verwendung in der Natur vorkommende Organismen, wie Pilzen, Algen, Bazillen, Bakterien oder Protisten oder unter der Verwendung von in der Natur nicht vorkommender Organismen, aber unter Zuhilfenahme von gentechnischen Methoden allgemeiner Definition modifizierten natürlichen Organismen, wie Pilzen, Algen, Bazillen, Bakterien oder Protisten gewonnen werden oder unter Einschaltung und Mithilfe von fermentativen Prozessen gewonnen werden können. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von „in vivo Biokatalyse“.

Beispiele für derartige Mikroorganismen sind *Piichia pastoris*, *Trichoderma Reesei*, *Straphylokkus Carnosus*, *Escherichia Coli*, *Aspergillus Niger*.

Vorteilhafte Verfahren für die biotechnische Gewinnung sind z. B. in der WO 95/31553 oder der nicht vorveröffentlichten deutschen Patentanmeldung der Anmelderin mit amtlichen Aktenzeichen 198 27 978.5 beschrieben.

Gemäß der Wo 95/31553 werden Amylosucrasen zur Herstellung von linearen wasserunlöslichen Polyglucan wie Poly-1,4- α -D-glucan mittels eines biokatalytischen Verfahrens verwendet. Weitere geeignete Enzyme sind Polysaccharidsynthasen, Stärkesynthasen, Glycoltransferasen, 1,4- α -D-Glucantransferasen, Glycogensynthasen oder auch Phosphorylasen.

Es können auch modifizierte wasserunlösliche lineare Polyglucane eingesetzt werden, wobei die Polyglucane beispielsweise durch Veresterung und/oder Veretherung in einer oder mehreren nicht an der linearen Verknüpfung beteiligten

Positionen chemisch modifiziert worden sein können. Im Fall der bevorzugten 1,4-verknüpften Polyglucane kann die Modifizierung in 2-, 3- und/oder 6-Position erfolgen.

5 Modifikation im Sinne der Erfindung bedeutet, daß die vorhandenen Hydroxylgruppen, die nicht an der Verknüpfung beteiligt sind, chemisch verändert werden. Dies schließt eine Ringöffnung der Glucaneinheiten aus wie sie z.B. bei der oxidativen Carboxylierung oder der Hydrolyse erfolgt. Maßnahmen für derartige Modifizierungen sind dem Fachmann hinlänglich bekannt.

10 So können lineare Polyglucane wie z.B. Pullulane, die an sich wasserlöslich sind, durch Modifizierung wasserunlöslich gemacht werden.

15 Für die vorliegende Erfindung werden bevorzugt wasserunlösliche lineare Polyglucane eingesetzt, die in einem biotechnischen, insbesondere in einem biokatalytischen oder einem fermentativen Prozeß hergestellt worden sind.

20 Im Gegensatz zu Polyglucanen, die aus natürlichen Quellen, wie Pflanzen, isoliert werden, weisen die hierbei erhaltenen linearen wasserunlöslichen Polyglucane ein besonders homogenes Eigenschaftsprofil auf, z. B. in Bezug auf die Molekulargewichtsverteilung, sie enthalten keine oder allenfalls nur in sehr geringen Mengen unerwünschte Nebenprodukte, die aufwendig abgetrennt werden müssen oder allergene Reaktionen auslösen könnten, und lassen sich exakt spezifiziert auf einfache Weise reproduzieren.

25 Insbesondere können mit biotechnischen Methoden wasserunlösliche lineare Polyglucane erhalten werden, wie z. B. die bevorzugten Poly-1,4- α -D-glucane, die keine Verzweigungen enthalten, bzw. deren Verzweigungsgrad unterhalb der Nachweisgrenze herkömmlicher analytischer Methoden liegt.

30 Weiter können die Polyglucane in Form sogenannter alpha-amylaseresistenter Polyglucane eingesetzt werden wie sie am Beispiel von Poly-1,4- α -D-glucan in der

prioritätsälteren, nicht vorveröffentlichten deutschen Patentanmeldung mit amtlichen Aktenzeichen 198 30 618.0 der Anmelderin beschrieben sind.

Alpha-amylaseresistente Polyglucane können durch Herstellung einer Suspension oder Dispersion aus wasserunlöslichen Polyglucanen und Wasser, Erwärmen der Suspension oder Dispersion auf eine Temperatur im Bereich von 50 bis 100 °C, Abkühlenlassen der erhaltenen kleisterartigen Mischung auf eine Temperatur im Bereich von 50 °C bis an den Gefrierpunkt, vorzugsweise 35 bis 15 °C, 27 bis 22 °C, 16 bis 0 °C oder 6 bis 2°C, über einen Zeitraum von 1 bis 72 h, vorzugsweise 1 bis 36 h und insbesondere 15 bis 30 h und Retrogradation der kleisterartigen Mischung bei einer gegenüber der Temperatur der erwärmten kleisterartigen Mischung erniedrigten Temperatur in einem Temperaturbereich von 90 bis 4 °C sowie gegebenenfalls Trocknung oder Entwässerung des erhaltenen Produktes erhaltenen werden.

Das Polyglucan kann auch als thermoplastisches Polyglucan eingesetzt werden, das erhältlich ist durch Aufschmelzen von linearem wasserunlöslichen Polyglucan und Hinzufügen von mindestens 20 Gew.%, vorzugsweise mindestens 30 Gew.%, eines Weichmachers wie Sorbitol, Glycerin, deren Kondensationsprodukte und Oligomere, DMSO, Bernsteinsäure, Citronensäure-Monohydrat, Apfelsäure, Weinsäure etc. bei ca. 170 °C.

Eine Beschreibung von geeigneten Maßnahmen und Eigenschaften von thermoplastischen Polyglucanen am Beispiel des bevorzugten linearen wasserunlöslichen Poly-1,4- α -D-glucans gibt die prioritätsältere nicht vorveröffentlichte deutsche Patentanmeldung mit amtlichen Aktenzeichen 198 52 826, auf die hierfür ausdrücklich bezug genommen wird.

Die Molekulargewichte M_w (Gewichtsmittel, bestimmt mittels Gelpermeationschromatographie im Vergleich zu einer Eichung mit Pullulanstandard) der erfindungsgemäß verwendeten linearen Polyglucane können in einem weiten Bereich von $0,75 \times 10^2$ g/mol bis 10^7 g/mol variieren. Bevorzugt liegt das Molekulargewicht M_w in einem Bereich von 10^3 g/mol bis 10^6 g/mol und

besonders bevorzugt von 10^3 g/mol bis 10^5 g/mol. Ein weiterer vorteilhafter Bereich ist von 2×10^3 bis 8×10^3 . Entsprechende Bereiche gelten für das bevorzugt eingesetzte Poly-1,4-D-glucan.

5 Die Molekulargewichtsverteilung bzw. Polydispersität M_w/M_n kann ebenfalls in weiten Bereichen je nach Herstellungsverfahren des Polyglucans variieren. Bevorzugte Werte sind von 1,01 bis 50, insbesondere von 1,01 bis 15. Besonders bevorzugt sind Polyglucane mit kleinen Dispersitätswerten wie z.B. 1,01 – 2,5. Dabei nimmt die Polydispersität mit einer bimodalen Verteilung der

10 Molekulargewichte zu.

Für die Herstellung der Mikropartikel kann ein einziges Polyglucan, insbesondere Poly-1,4-D-glucan und ganz besonders Poly-1,4- α -D-glucan oder Mischungen aus zwei oder mehreren Vertretern verwendet werden.

15 In einer weiteren Ausführungsform kann ein wasserunlösliches verzweigtes Polysaccharid, vorzugsweise ein Polyglucan, insbesondere ein Poly-1,4- α -D-glucan oder ein Poly-1,3- β -D-glucan, zugesetzt werden. Es können auch Gemische aus zwei oder mehreren verzweigten Polysacchariden

20 zugegeben werden.

Die verzweigten Polysaccharide können beliebigen Ursprungs sein. In diesem Zusammenhang wird auf die diesbezüglichen Erläuterungen für die linearen wasserunlöslichen Polyglucane verwiesen. Bevorzugte Quellen sind Stärke und

25 Stärkeanaloga wie Glykogen. Falls erforderlich kann in den verzweigten Polysacchariden der Anteil an linearen Strukturen durch geeignete Anreicherungsverfahren erhöht werden.

Für die Wasserunlöslichkeit gelten die gleichen Angaben wie für das lineare

30 wasserunlösliche Polyglucan, das Molekulargewicht kann für die verzweigten Polysaccharide auch höher liegen, z. B. Werte bis vorzugsweise 10^9 g/mol und mehr aufweisen.

Es können auch andere Polymere, insbesondere biokompatible oder bioabbaubare Polymere, beigemischt werden. Dabei hängt die Menge des oder der anderen Polymeren, die beigemischt werden, ohne daß die sphärische Gestalt und/oder sonstige Eigenschaften der herzustellenden Mikropartikel verändert werden, stets von dem zugesetzten Polymer ab.

Zur Sicherstellung der gewünschten Eigenschaften der Mikropartikel sollte der Anteil an linearen wasserunlöslichen Polyglucan mindestens 70 Gew.%, insbesondere 80 Gew.% und vorzugsweise 90 Gew.%, bezogen auf den Gesamtgehalt an linearem wasserunlöslichen Polyglucan inkl. ggf. verzweigtes Polysaccharid und gegebenenfalls weitere Polymere, betragen.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform bestehen die Mikropartikel zu 100 Gew.% aus linearem wasserunlöslichen Polyglucan, insbesondere linearen wasserunlöslichen Poly-1,4- α -D-glucan, das vorzugsweise biokatalytisch erhalten worden ist.

Beispiele für Verfahren zur Herstellung der Mikropartikel sind z. B. Fällprozeße oder Sprühtrocknungsverfahren.

Die Herstellung der sphärischen Mikropartikel kann durch Lösen des wasserunlöslichen linearen Polyglucans oder einer Mischung von mehreren davon sowie gegebenenfalls weiterer Polymere in einem Lösungsmittel, z. B. DMSO, Einbringen der Lösung in ein Fällmittel, z. B. Wasser, vorzugsweise bei einer Temperatur von 20° C bis 60° C, bei Bedarf Kühlen der Lösung auf eine Temperatur von minus 10° C bis plus 10° C und Abtrennen der dabei gebildeten Teilchen erfolgen.

Hierbei kann der Lösevorgang des als Ausgangsmaterial verwendeten Polyglucans bei Raumtemperatur oder höheren Temperaturen erfolgen.

Die Konzentration an linearem wasserunlöslichem Polyglucan inkl. ggf. verzweigtem Polysaccharid und weiteren Polymeren in dem Lösungsmittel kann je nach Bedarf in weiten Grenzen variieren. Vorzugsweise liegt sie in einem Bereich von 0,02 g /ml bis

1,0 g/ml, insbesondere von 0,05 g/ml bis 0,8 g/ml und besonders bevorzugt von 0,3 g/l bis 0,6 g/l.

5 Beispiele für Fällmittel sind Wasser, Dichlormethan, ein Gemisch aus Wasser und Dichlormethan, Gemische aus Wasser und Alkoholen wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, wobei Wasser sowie ein Gemisch aus Wasser und Dichlormethan besonders bevorzugt sind.

10 Vorzugsweise wird das Verhältnis Lösungsmittel zu Fällmittel in einem Bereich von 1 : 1000 bis 1 : 4 (Teil Lösungsmittel / Teile Fällmittel), vorzugsweise 1 : 100 bis 1 : 10 und insbesondere 1 : 70 bis 1 : 30 ausgewählt.

15 Im allgemeinen ist es dabei unerheblich, in welcher Reihenfolge das Lösungsmittel und das Fällmittel zusammengebracht werden, z.B. ob das Fällmittel zum Lösungsmittel oder umgekehrt gegeben wird.

Wichtig ist jedoch, daß eine schnelle Durchmischung gewährleistet wird.

20 Der Fällprozeß kann relativ langsam bei tiefer Temperatur über Nacht durchgeführt werden.

Er kann durch Variation der Temperatur und des Fällmittels beeinflußt und gesteuert werden.

Falls gekühlt wird, muß sichergestellt sein, daß das Gemisch aus Lösungsmittel und Fällmittel liquide bleibt und nicht erstarrt.

25 Durch Mitverwendung geeigneter Zusatzstoffe läßt sich auf die Eigenschaften der Mikropartikel wie Größe, Oberflächenstruktur, Porosität etc. sowie auf die Prozeßführung Einfluß nehmen.

30 Geeignete Zusatzstoffe sind z. B. oberflächenaktive Stoffe wie Natriumdodecylsulfat, N-Methylgluconamid, Polysorbate (z. B. Tween (eingetragene Marke)), Alkylpolyglycolether, Ethylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymere (z. B. Pluronic (eingetragene Marke)), Alkylpolyglycolethersulfate, generell Alkylsulfate und Fettsäureglycolester, und Zucker wie z. B. Fructose, Saccharose, Glucose, wasserlösliche Cellulose oder heißwasserlösliches Poly-alpha-D-Glucan wie z. B. native

oder chemisch modifizierte Stärken, aus diesen Stärken gewonnene Poly-alpha-D-Glucane sowie stärkeanaloge Verbindungen.

5 Üblicherweise werden diese Zusatzstoffe dem Fällmittel zugesetzt. Die verwendete Menge hängt von dem jeweiligen Einzelfall sowie den erwünschten Partikeleigenschaften ab, wobei die Bestimmung der jeweils vorteilhaften Menge dem Fachmann geläufig ist.

10 Durch Zusatz von wasserlöslichen Cellulosederivaten zu dem Fällmittel lassen sich Mikropartikel mit besonders glatter Oberfläche erhalten, wobei die Tiefe der Unregelmäßigkeiten auf der Oberfläche der Mikropartikel im allgemeinen maximal 10 % des mittleren Durchmessers beträgt.

15 Beispiele von wasserlöslichen Cellulosederivaten sind Celluloseester und Celluloseether, deren Mischformen wie z.B. Hydroxypropylmethylcellulosen, Hydroxyethylcellulosen, Carboxymethylcellulosen, Celluloseacetate, Cellulosebutyrate, Cellulosepropionate, Celluloseacetobutyrate, Celluloseacetopropionate, Cellulosenitrate, Ethylcellulosen, Benzylcellulosen, Methylcellulosen etc.

20 Es können auch Mischungen von verschiedenen wasserlöslichen Cellulosederivaten eingesetzt werden.

25 Unter dem Begriff "wasserlösliche Cellulosederivate" werden für die vorliegende Erfindung Verbindungen verstanden, die nach der Definition des Deutschen Arzneimittelbuches (DAB = Deutsches Arzneimittelbuch, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Govi-Verlag GmbH, Frankfurt, 9. Auflage, 1987) unter die Kategorie sehr leicht löslich bis schwer löslich fallen.

30 Die Konzentration des wasserlöslichen Cellulosederivats in dem Fällmittel ist nicht weiter kritisch. Die Obergrenze ergibt sich zwangsläufig aus der resultierenden Viskosität und damit der Verarbeitbarkeit der entstehenden Lösung.

Als vorteilhaft haben sich Konzentrationen von 2 g (Cellulosederivat)/l (Fällmittel) bis 150 g/l, vorzugsweise von 5 g/l bis 80 g/l und insbesondere 8 g/l bis 20 g/l, erwiesen.

Der Anteil an besonders kleinen Partikeln mit einem mittleren Durchmesser von 1 nm bis 2 µm kann gesteigert werden, indem dem Fällmittel heißwasserlösliches Poly-alpha-D-glucan zugesetzt wird.

5 Es können hierfür dieselben Poly-alpha-D-glucanverbindungen eingesetzt werden wie sie auch im Zusammenhang mit dem linearen wasserunlöslichen Polyglucan genannt worden sind, soweit diese das Merkmal heißwasserlöslich erfüllen.

10 Bevorzugte Beispiele sind native oder chemisch modifizierte Stärken, aus diesen Stärken gewonnene Poly-alpha-D-glucane sowie stärkeanaloge Verbindungen.

Unter stärkeanalogen Verbindungen werden Verbindungen verstanden, die aus Poly-alpha-D-glucanen bestehen, aber nicht-pflanzlichen Ursprungs sind. Ein Beispiel hierfür ist Glykogen oder Dextran.

15 Die heißwasserlöslichen Poly-alpha-D-glucane können als Mischung aus einem linearen und einem verzweigten Anteil eingesetzt werden, wie sie z.B. in Stärke vorliegt. In diesem Fall sollte der Anteil an linearem Poly-alpha-D-glucan mehr als 15 Gew.%, vorzugsweise 50 bis 99,5 Gew.%, insbesondere 60 bis 90 Gew.% und ganz besonders bevorzugt 65 bis 80 Gew.%, bezogen auf die Gesamtmenge Poly-alpha-
20 D-glucan im Fällmittel, betragen.

Sie können aber auch aus verzweigten Strukturen bestehen, wie sie z.B. im Amylopektin oder im Glykogen vorliegen.

25 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bedeutet "heißwasserlöslich", daß die Poly-alpha-D-glucane bei Raumtemperatur im wesentlich unlöslich sind, wobei vorzugsweise der gleiche Maßstab wie für den Begriff "wasserunlöslich" in Zusammenhang mit linearen Polysacchariden gilt.

Unter dem Begriff "Lösung" bzw. "Löslichkeit" werden insbesondere auch
30 Suspensionen bzw. die Ausbildung von Suspensionen verstanden wie sie bei der Lösung von Stärke auftreten.

Beispielsweise zeigen die erfindungsgemäß bevorzugten heißwasserlöslichen Stärken bei Raumtemperatur so gut wie keine Löslichkeit in Wasser, während die

sogenannten kaltwasserlöslichen Stärken unter diesen Bedingungen leichter löslich sind.

Die heißwasserlöslichen Stärken sind insbesondere dadurch charakterisiert, daß sie bei Erhitzen unter Eigendruck, z.B. in einem Autoklaven, auf eine Temperatur im Bereich von etwa 100 bis etwa 160 °C Lösungen bilden, wobei die jeweilige Temperatur von der Art der Stärke abhängt.

Beispielsweise kann Kartoffelstärke bei ca. 100 °C bis zur völligen Auflösung gekocht werden, während Maisstärke eine Temperatur von ca. 125 °C erfordert.

Für das erfindungsgemäße Verfahren werden die heißwasserlöslichen Poly-alpha-D-glucane dem Fällmittel vorzugsweise in maximaler Konzentration zugesetzt, d.h. es wird eine gesättigte Lösung hergestellt.

Weitere geeignete Bereiche sind von mehr als 0,001 Gew.% bis 10 Gew.%, bevorzugt von 0,01 bis 2 Gew.% und insbesondere von 0,05 Gew.% bis 0,5 Gew.%, bezogen auf die eingesetzte Menge an Fällmittel.

Im Fall von thermoplastischen Polyglucan können die Zusatzstoffe vorteilhafter Weise als Weichmacher oder in Ergänzung zu den Weichmachern in die thermoplastische Mischung eingemischt werden, so daß eine trockene Pulvermischung vorliegt, die dann zu den Mikropartikeln verarbeitet werden kann, wobei der Bildungsprozeß der Mikropartikel auch in der endgültigen Rezeptur unter Einmischung der thermoplastischen Polyglucane erfolgen kann.

Eine ausführliche Beschreibung der hier verwendeten Mikropartikel, ihrer Herstellung und der dafür einsetzbaren wasserunlöslichen linearen Polyglucane findet sich in den prioritätsälteren, nicht vorveröffentlichten deutschen Patentanmeldungen der Anmelderin mit Aktenzeichen 197 37 481.6, 198 03 415.6, 198 16 070.4, 198 30 618.0, 198 27 978.7, 198 39 214.1, 198 39 216.8 und 198 39 212.5 auf die für die vorliegende Beschreibung bezug genommen wird. Die drei letzt genannten Anmeldungen betreffen insbesondere Verfahren zur Modifizierung der Partikelbeschaffenheit wie Oberflächenrauigkeit und Größe.

Weiter zeichnen sich die erfindungsgemäß eingesetzten Mikropartikel durch eine hohe Biokompatibilität aus.

Für die Biokompatibilität der erfindungsgemäß eingesetzten Mikropartikel ist insbesondere der naturidentische Charakter der für die Herstellung verwendeten wasserunlöslichen linearen Polyglucane sowie von deren Abbauprodukten von hoher Bedeutung.

Nachstehend wird die vorliegende Erfindung anhand einzelner Beispiele veranschaulicht.

Beispiel 1

Herstellung von Mikropartikeln aus Poly(1,4- α -D-glucan)

500 mg Poly(1,4- α -D-glucan) werden in 2,5 ml Dimethylsulfoxid (DMSO, p.a. von Riedel-de-Haen) bei ca. 70° C gelöst. Die DMSO-Lösung wird in 100 ml bidestilliertem Wasser unter Rühren eingetropft und die Lösung über Nacht bei 5° C aufbewahrt. Die feine milchige Suspension wird für 15 Minuten bei 3500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und der Überstand abdekantiert. Der Bodensatz wird mit bidestilliertem Wasser aufgeschlämmt und erneut zentrifugiert. Der Vorgang wird noch zwei Mal wiederholt. Die Suspension wird im Anschluß gefriergetrocknet. Es werden 311 mg weißer Poly(1,4- α -D-glucan) Partikel erhalten. Dies entspricht einer Ausbeute von 62 % farbloser Mikropartikel.

Beispiel 2

Bewertung eines Sonnenschutzmittels enthaltend Mikropartikel nach Beispiel 1

Die Bewertung erfolgte nach den Vorschriften der COLIPA Sun Protection Factor Test – Methode.

Für die Untersuchung wurden Versuchspersonen ausgewählt, welche in der Verteilung ihrer UV-Empfindlichkeit der Anwendermehrzahl entsprachen, UV-gewöhnte wurden ausgeschlossen.

Es wurden die Standardpräparate P1 und P3 (Fa. Beiersdorf AG) im Vergleich zu einer Zubereitung mit 5 Gew.% Mikropartikeln nach Beispiel 1 verwendet.

Die wesentlichen Untersuchungsparameter waren:

5 Verwendung eines Sonnensimulators nach Schrader (SU 2000, Hersteller PTI-Photon Technology GmbH), der mit einer 300 Watt Xenon-Kurzbogenlampe ein Licht mit einem repräsentativen Spektrum erzeugt, das auf die Intensitätswerte von 320 nm normiert war.

10 Der Lichtstrahl dieser Lampe wurde mit Hilfe von beweglichen Spiegeln auf sechs kreisförmig angeordnete Punkte gerichtet, so daß die homogene Bestrahlung mit 6 unterschiedlichen Lichtdosierungen innerhalb einer Sitzung möglich war.

Zur exakten Applikation der von der COLIPA-Norm geforderten Menge des Lichtschutzmittels von $2,0 \pm 0,04 \text{ mg/cm}^2$ wurde das Lichtschutzmittel mit einer
15 Plastikspritze auf einen Kunststoffspatel aufgetragen und mit diesem auf der zu bestrahlenden Fläche gleichmäßig verteilt.

Die Ablesung der Bestrahlungsfelder erfolgte nach 20 Stunden \pm 4 Stunden.

20 Der mittlere Lichtschutzfaktor (LSF) wurde nach folgender Formel errechnet, worin MED für minimale erythemale Dosis steht:

$$\text{LSF (COLIPA)} = \text{MED-Testfeld} / \text{MED-Leerfeld}$$

25 Es wurde ein mittlerer Lichtschutzfaktor von 6,15 mit einer Standardabweichung von 0,65 erhalten.

Das Vertrauensintervall (V95%) lag innerhalb 20 % des Mittelwertes.

Patentansprüche

1. Sonnenschutzmittel, das als wesentlichen Bestandteil sphärische Mikropartikel enthalten, die ganz oder teilweise aus mindestens einem wasserunlöslichen linearen Polyglucan bestehen.
2. Sonnenschutzmittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die sphärische Mikropartikel einen mittleren Durchmesser von 1 nm bis 100 µm haben.
3. Sonnenschutzmittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Tiefe von Unregelmäßigkeiten auf der Partikeloberfläche maximal 20 % des mittleren Durchmessers der sphärischen Mikropartikel beträgt.
4. Sonnenschutzmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikropartikel in dem Sonnenschutzmittel in einer Menge von 0,5 bis 70 Gew. % enthalten sind, bezogen auf das Gesamtgewicht des Sonnenschutzmittels.
5. Sonnenschutzmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine wasserunlösliche Polyglucan Poly-1,4-α-D-glucan und/oder Poly-1,3-β-D-glucan, insbesondere Poly-1,4-α-D-glucan, ist.
6. Sonnenschutzmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine wasserunlösliche lineare Polyglucan nach einer biotechnischen Methode erhalten worden ist.
7. Sonnenschutzmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das mindestens eine wasserunlösliche Polyglucan biokatalytisch erzeugt worden ist.
8. Sonnenschutzmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil an wasserunlöslichen linearen Polyglucan in

den Mikropartikeln mindestens 70 % beträgt, bezogen auf den Gesamtgehalt an Polyglucan inkl. ggf. verzweigtem Polysaccharid und weiteren Polymeren.

- 5 9. Sonnenschutzmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikropartikel zu 100 % aus mindestens einem wasserunlöslichen linearen Polyglucan bestehen.
- 10 10. Sonnenschutzmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyglucan einen Verzweigungsgrad von maximal 8 % aufweist.
- 15 11. Sonnenschutzmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyglucan in 6-Position einen Verzweigungsgrad von kleiner 4 % und in den anderen Positionen einen Verzweigungsgrad von maximal 2 % aufweist.
- 20 12. Sonnenschutzmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Polyglucan in 6-Position einen Verzweigungsgrad von kleiner 0,5 % aufweist.
- 25 13. Sonnenschutzmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das wasserunlösliche lineare Polyglucan Poly-1,4- α -D-glucan ist, das biotechnisch, insbesondere biokatalytisch, erzeugt worden ist.
14. Verwendung von Mikropartikeln, die mindestens ein wasserunlösliches lineares Polyglucan enthalten zur Herstellung eines Sonnenschutzmittels.